

LES HÉMOPATHIES TOXIQUES

(à propos d'une statistique personnelle)

Travail effectué dans le cadre de l'Institut de Médecine légale (Pr ROCHE)
et basé sur la statistique du Service d'Hématologie de l'hôpital Edouard-Herriot
(Service Professeur CROIZAT et Docteur REVOL) et du laboratoire
d'Hématologie de l'Institut Pasteur de LYON

THÈSE

PRESENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 JUIN 1963
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE
PAR

VANHEMS Gérard

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 8 Novembre 1936 à NICE (Alpes-Maritimes)



IMPRIMERIE JANODY

23, Cours Docteur-Long

LYON

1963

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J. LEPINE : Doyen Honoraire, membre de l'Institut

M. H. HERMANN : Doyen, Correspondant de l'Institut

MM. M. LEVRAT, Assesseur, L. REVOL, Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET

PROFESSEURS

Physiologie A	MM. HERMANN
Clinique urologique	CIBERT
Physique biologique	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire	ROCHET
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT
Clinique médicale C	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Clinique chirurgicale A	MALLET-GUY
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Médecine du travail	BOURRET
Clinique médicale A	SOHIER
Hygiène et action sanitaire et sociale	LEVRAT
Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	BERNHEIM
Biologie médicale et pharmacodynamie	JOURDAN
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Clinique chirurgicale C	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON
Médecine légale et déontologie	ROCHE
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie	MOUNIER-KUHN
Clinique ophtalmologique	PAUFIQUE
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS
Clinique de pneumo-phthisiologie	BRUN
Clinique traumatologique des membres	CREYSSEL
Clinique carcinologique	DARGENT
Anatomie pathologique	GUICHARD
Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul
Anatomie	LATARJET
Pathologie chirurgicale	PEYCELON
Thérapeutique	GIRARD Marcel
Pathologie médicale	VACHON
Physio-Pathologie des voies respiratoires	GALY
Radiologie	PAPILLON
Clinique des maladies infectieuses	JEUNE
Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN
Bactériologie	MONNET
Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON
Physiologie B	CHATONNET
Clinique endocrinologique	GUINET
Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT
Clinique stomatologique	FREIDEL
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles	MARION Joseph
Matière médicale et législation pharmaceutique	DORCHE
Histologie et embryologie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER
Bactériologie	BERTOYE
Chirurgie générale	CIER Jean-François
Physiologie	MANSUY

Professeurs en surnombre :

Pédiatrie et Puériculture ..	SARROUY	Chimie pharmaceutique	COLLET
Climatologie	LACROIX	Propédeutique chirurgicale	LIARAS
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD		

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN	Histologie et embryologie	DUMONT
Pharmacie chimique et Pharmacologie	CIER André	Anatomie pathologique ..	FEROLDI
Chimie organique et toxicologie ...	PERROT	Physique biologique ...	MORET

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Neuro-chirurgie	MM. LEQUIRE
Médecine générale	REVOL Louis
Chimie biologique	CREYSSSEL Roger
Hygiène	THIVOLET
Parasitologie	GARIN
Médecine du Travail	TOLOT
Electro-radiologie	PINET
Médecine générale	DESPIERRES
Botanique et cryptogamie	ODDOUX
Chimie analytique	DE SOLLIERS
Médecine générale et thérapeutique	LEJEUNE
Chirurgie générale	REBOUILLAT
Electro-radiologie	BUFFARD
Maladies infectieuses	NAUSSAC
Pédiatrie	ROMAGNY
Stomatologie	DE MOURGUES F.
Anatomie	DUROUX
Anatomie	BOUCHET
Thérapeutique	BRETTE
Anatomie pathologique	TOMMASI
Hygiène	RIFFAT
Pathologie expérimentale	JOUVET
Hématologie	FAVRE-GILLY
Histologie et embryologie	GIROD
Chimie analytique	MALLEIN
Chimie biologique	GRAS
Physique biologique	PEYRIN
Bactériologie	VIALIER-
	RAYNARD
Biologie médicale et Pharmacodynamie	FAUCON
Physiologie	FLANDROIS

AGREGES EN EXERCICE

Médecine générale	MM. PONT
Médecine générale	VIGNON
Médecine générale	PLAUCHU
Médecine générale	TRAEGER
Médecine générale	DEVIC
Médecine générale	GARDE
Médecine générale	PERRIN André
Médecine générale	LARBRE
Médecine générale	MORNEX
Médecine générale	NORMAND
Médecine générale	FRIES
Médecine générale	LAMBERT
Médecine générale	NOEL Gilbert
Médecine générale	ROBERT
Chirurgie	MARION Pierre
Chirurgie	MICHAUD
Chirurgie	JAUBERT
	DE BEAUJEU
Chirurgie générale	SAUTOT
Chirurgie générale	GUILLEMIN
Chirurgie générale	DE MOURGUES G.
Chirurgie générale	FRANCILLON
Chirurgie générale	SAUBIER
Chirurgie générale	MARET
Chirurgie générale	DESCOTES
Chirurgie générale	MICHOULIER
Obstétrique	BURTHIAULT
Obstétrique	DUMONT Martial
Obstétrique	GARMIER
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX
Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pédiatrie et puériculture	BETHEND
Dermatologie	COLOMB
Médecine légale	COLIN
Neuro-Psychiatrie	GUYOTAT
Neuro-Psychiatrie	SCHOTT
Ophtalmologie	BONAMOUR
Ophtalmologie	HUGONNIER
Urologie	DURAND
Electro-Radiologie	CHASSARD
Neuro-chirurgie	ALLEGRE
Orthopédie	FAYSSÉ
Orthopédie	SCHNEPP
Pneumo-phthisiologie	KALB
Stomatologie	DUMAS

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. CROIZAT ;

Assesseurs r: MM. ROCHE, LEJEUNE et CREYSSSEL

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

LES HÉMOPATHIES TOXIQUES

(à propos d'une statistique personnelle)

Travail effectué dans le cadre de l'Institut de Médecine légale (Pr ROCHE)
et basé sur la statistique du Service d'Hématologie de l'hôpital Edouard-Herriot
(Service Professeur CROIZAT et Docteur REVOL) et du laboratoire
d'Hématologie de l'Institut Pasteur de LYON

THÈSE

PRESENTÉE

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26 JUIN 1963
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

VANHEMS Gérard

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 8 Novembre 1936 à NICE (Alpes-Maritimes)



IMPRIMERIE JANODY

23, Cours Docteur-Long

LYON

1963

INSTITUT DE RECHERCHES SCIENTIFIQUES
LEIDEN

LES MÉMOIRES (à propos d'un sujet)

PAR M. J. VAN NELLE
LEIDEN, 1922



VAN NELLE, Gerard

LEIDEN, 1922



A MA FEMME

Bien faible témoignage de mon affection.

A MA FILLE

A MES PARENTS

A MON GRAND-PERE

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CROIZAT

Professeur de Clinique Médicale

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé ROCHE

Professeur de Médecine légale et Déontologie

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé LEJEUNE

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé R. CREYSSEL

Nous les remercions de l'honneur
qu'ils nous font en acceptant de nous
juger.

A Monsieur le Médecin-Général R. BORON

Professeur-Agrégé du Val-de-Grâce
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes
Officier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Médecin-Colonel A. CAMELIN

Professeur-Agrégé du Val-de-Grâce
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes

A NOS MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LYON
DES HOPITAUX CIVILS
DE L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION
DES GENETTES

En particulier à :

Monsieur le Médecin Lieutenant-Colonel VITTORI

Monsieur le Médecin-Commandant FRANÇOIS

Monsieur le Médecin-Commandant MAGERAND

Monsieur le Médecin-Commandant RIVOT

Monsieur le Médecin-Capitaine BRUNEL

Monsieur le Médecin-Commandant CAUSSE

Monsieur le Médecin-Commandant RAMEL

Monsieur le Médecin-Capitaine DE TOFFOL

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

AVANT-PROPOS

Ce travail a été effectué dans le cadre de l'Institut de Médecine légale, sous la direction de Monsieur le Professeur Roche. Qu'il veuille bien trouver en ce travail un témoignage de reconnaissance et de profonde respect.

Cette étude a été rendue possible grâce à l'accueil que nous ont réservé Messieurs les Professeurs Croizat et Revol qui nous ont permis de compiler les observations de malades hospitalisés dans leur service, atteints d'hétopathies toxiques.

1.200 observations ont été compulsées. On en a retenu 43 qui relèvent d'une étiologie précise.

Le but de ce travail est de rechercher dans une « population » donnée, celle d'un service d'hématologie, les incidences néfastes qu'exercent sur les éléments nobles du sang, la prise de tel ou tel médicament ou le contact avec divers produits rencontrés dans l'industrie. On a éliminé toutes les hétopathies toxiques relevant d'une étiologie infectieuse ou en relation avec une élévation anormale des constantes sanguines (urémie par exemple) qui sont en quelque sorte secondaires à ce facteur préexistant, pour ne pas retenir que les hétopathies relevées chez des sujets qui ont été traités ou en contact avec des produits toxiques. Cette étude comprend donc les résultats des examens hématologiques effectués chez ces sujets.

INTRODUCTION

De nos jours, les hémopathies toxiques occupent une place importante dans la pathologie humaine et l'on peut considérer qu'elles appartiennent à deux grands groupes d'étiologies :

- causes médicamenteuses,
- maladies professionnelles.

Il est intéressant d'étudier, par conséquent, ces hémopathies qui posent un certain nombre de problèmes au point de vue de leur toxicité et de leurs manifestations sanguines. Le problème médico-légal est, lui aussi, à considérer car c'est dans ce cadre qu'interviennent la responsabilité du Médecin et la réparation, facile dans certains cas, difficile dans d'autres.

Tous ces problèmes ont d'ailleurs été soulevés lors de la troisième réunion nationale de pathologie toxique qui s'est déroulée à Paris au mois de septembre 1962 et qui était organisée par le Professeur Gaultier.

Deux statistiques y ont été présentées :

- Celle du Professeur Bousser, chef du service d'hématologie dans un hôpital parisien ;
- celle du Docteur Cavigneaux, concernant les affections sanguines d'origine professionnelle.

CHAPITRE PREMIER

ETAT DE LA QUESTION

A. — Résultats obtenus dans un service d'hématologie parisien, celui du Docteur Bousser, entre 1957 et 1961 :

— Sur 52 cas d'*anémies hémolytiques* l'étiologie toxique n'est retrouvée que 2 fois (PAS et acide ascorbique).

— Sur 9 cas d'*agranulocytose* :

6 cas consécutifs à l'amidopyrine ;

1 cas par quinine-nautamine ;

2 cas par la trisulfazine.

— Sur 43 cas de *purpura thrombopéniques*, on relève dans 14 cas une étiologie toxique facile à affirmer dans 8 cas :

3 cas : Sédormid ;

1 cas : Quinine - quinidine ;

1 cas : Quinine + amidopyrine + bismuth ;

3 cas : Sulfamides.

Etiologie plus difficile à affirmer dans 6 cas :

- 1 cas : sels de pipérazine ;
- 1 cas : bismuth en suppositoires ;
- 4 cas : 3 fois par le Phénergan ;
1 fois par la tifomycine.

→ 72 cas d'*aplasie médullaire avec pancytopenie* ont été relevés. 22 cas relèvent d'une étiologie toxique :

- 6 fois : benzol ;
- 8 fois : R.X. ;
- 5 fois : chloramphénicol ;
- 1 fois : dihydan ;
- 1 fois : PAS - Isoniazide ;
- 1 fois : amidopyrine - phénacétine.

B. — Une seconde statistique, celle de la Sécurité Sociale, due au Professeur Cavigneaux, est relative aux « affections sanguines d'origine professionnelle ». Les cas rapportés sont limités à la région parisienne. L'enquête porte sur le même laps de temps que la statistique du Docteur Bousser.

Chez 20.000 sujets un examen hématologique a été pratiqué systématiquement. Pendant la période étudiée il relève 575 cas d'hémopathies toxiques :

1. Benzolisme :

- 28 diagnostics reconnus en 1960 ;
- 14 diagnostics confirmés en 1961.

Au point de vue hématologique :

- 78 cas de *leucopénie avec neutropénie* ;
- 17 cas d'*anémie légère* ;
- 9 cas d'*anémie grave* ;
- 1 cas de *purpura* ;
- 10 cas de *leucose*.

2. Hémopathies saturnines :

Sur 538 cas de saturnisme, 104 cas d'*anémies isolées*.

3. Rayons « X » :

39 affections hématologiques sur 62 observations.

- 1 cas d'*anémie grave* ;
- 6 cas d'*anémie légère* ;
- 11 cas d'*anémie avec leucopénie* ;
- 11 cas de *leuco-neutropénie* ;
- 1 cas de *leucopénie avec thrombopénie* ;
- 5 cas : état *leucémoïde* ;
- 4 cas de *leucose*.

4. Autres affections hématologiques :

9 cas d'anémie légère au cours d'intoxication par dérivés nitrés des carbures benzéniques et aniline.

C. — Notre étude porte sur les 15 dernières années. On a compulsé 1.200 observations environ qui se répartissent ainsi :

- 99 cas d'anémies aplastiques ;
- 107 agranulocytoses et neutropénies ;
- 89 thrombopénies ;
- 442 leucoses aiguës ;
- 210 leucémies lymphoïdes ;
- 237 leucémies myéloïdes ;
- 12 cas d'anémies toxiques.

Au total, 43 observations ont pu être retenues car relevant d'une étiologie toxique certaine :

- 20 chez les hommes ;
- 23 chez les femmes.

Sur ces 43 observations la majorité est fournie par le chloramphénicol et le benzol. De multiples travaux ont été effectués sur ces produits. Le relevé de ces observations permettra toutefois d'attirer l'attention sur le fait que le chloramphénicol possède des indications bien précises et que le benzolisme, lui, est toujours présent malgré la rigueur des lois.

Les autres observations montreront que n'importe quelle thérapeutique peut être toxique pour le système hématopoïétique.

Ce chiffre de 43 peut paraître faible mais il prend toute sa valeur quand on sait que 16 malades ont eu une issue fatale certaine. Beaucoup d'autres sujets ne se sont pas présentés aux consultations ultérieures : on a ainsi perdu leurs traces et on ignore leur devenir.

Sur ces 16 malades décédés, la cause de la mort est :
dans 7 cas : le chloramphénicol ;
dans 5 cas : le benzol.

CHAPITRE II

I. — OBSERVATIONS PERSONNELLES

A) Benzol et produits industriels

Myélose benzolique

Jeanne P..., 47 ans, employée.

Pas d'antécédent pathologique mais depuis 10 ans, la malade manipule de façon intermittente de la *benzine*. Aucun contrôle hématologique depuis 10 ans. En 1950, une asthénie progressive avec anémie, pâleur des muqueuses et un épisode pulmonaire font découvrir une splénomégalie.

Une série de R X est alors faite à cette époque, mais la malade continue à travailler dans les mêmes conditions, s'arrête 6 mois et, finalement, change d'emploi.

Deux séries de R X sont faites en 1951 et 1953, suivies chacune d'amélioration de l'état général et de la N.F.

En juin 1953 : asthénie, splénomégalie. La malade est mise à l'uréthane et R X : l'E.G. ne remonte pas et elle entre alors dans le service du Professeur Croizat.

A l'entrée : asthénie, anorexie, anémie, poussées fébriles à 39°, splénomégalie descendant jusqu'à la crête iliaque et débordant l'ombilic de 4 travers de doigt.

13-11-53 : Globules rouges : 1.290.000

Globules blancs : 54.400

V. S. : 78 % - T.A. : 10/5

Traitement : cortisone 100 mg, transfusions répétées.

27-11-53 : Globules rouges : 1.950.000

Globules blancs : 80.000

Le 30, on adjoint le Myleran à la dose de 2 comprimés par jour, du 30-11 au 3-12.

Puis 4 comprimés par jour du 4-12 au 16-12.

Puis 5 comprimés par jour du 17-12 au 25-12.

La cortisone a été supprimée le 4-12, mais les transfusions sont poursuivies.

Le 2-1-54, la malade est mise à la mercaptopurine (8 comprimés au total) qui font baisser les G.B. à 2.000. Mais le purinéthol doit être arrêté 2 jours après, car il entraînait une intolérance gastrique. On continue les transfusions.

La malade sort le 12 février 1954 et est suivie régulièrement :

6-4-54 : Globules rouges : 2.890.000

Globules blancs : 18.800

26-4-54 : Nouveau séjour car : asthénie, température, rate débordant de 3 TD la ligne médiane et l'ombilic de 1 travers de main et demi. Traitement : 4 comprimés par jour de Myleran.

On continue les transfusions.

29-4-54 : Globules rouges : 1.920.000

Globules blanche : 18.400

15-5-54 : La rate déborde de 1 travers de main sous l'ombilic et de 2 TD la ligne médiane.

La malade sort le 18-5-54, ayant reçu jusqu'à ce jour :

4 comprimés/jour pendant 16 jours, soit 128 mg.

2 comprimés/jour pendant 4 jours, soit 16 mg.

Soit au total 144 mg de Myleran.

Les globules blancs ont diminué légèrement, mais les myéloblastes n'ont pas disparu dans la formule. Conjointement, on note une diminution des globules rouges.

La malade continuera à prendre 2 mg/jour de Myleran et 1.000 γ de vitamine B 12. La rate est extrêmement volumineuse.

On ignore le devenir de cette malade présentant une myélose benzolique.

Leucose myéloïde

Louis B..., 34 ans, peintre.

Aucun antécédent particulier jusqu'au 8 septembre 1958. Lors d'une visite systématique de la médecine du travail, on découvre une splénomégalie, apyrexie, mais asthénie et légère anorexie.

A l'entrée, le 15-9-58, assez bon état général. La splénomégalie est du volume d'une tête fœtale. Ce malade manipule du *benzol* depuis un an, à raison de 5 heures par semaine environ.

16-9-58 : Globules rouges : 2.770.000

Globules blancs : 429.800 dont 45 % PN

Plaquettes : 196.000

Traitement : perfusions et radiothérapie à partir du 23-9. Au total : 2.075 r le 31-10-58.

27-10-58 : Globules rouges : 3.870.000

Globules blancs : 10.000 dont 75 % PN.

Plaquettes en diminution.

La chute des G B est donc spectaculaire. La rate a notablement diminué de volume.

Le malade sort le 31-10-58. Il est revu régulièrement en consultation tous les mois. En mai 1959, le chiffre des G.B. passe à 21.800 et on décide de lui donner 2 comprimés de Misulban par jour toutes les fois que le chiffre des G B dépassera 15.000.

On ignore le devenir de ce malade.

Leucose aiguë myéloblastique avec anémie et hémorragies.

Auguste D..., 28 ans, peintre au pistolet.

Aucun antécédent pathologique. Depuis l'âge de 14 ans, il travaille dans la fabrication des jouets en bois, mais ce n'est que depuis le mois d'octobre 1950 qu'il emploie des *vernīs* à base d'*hydrocarbures benzéniques* (récipients à étiquette rouge, pendant 3 mois en 1952, mais le reste du temps étiquette verte sur les récipients).

L'usine emploie 30 personnes, mais M. D... est le seul à faire de la peinture au pistolet. En juin 1952, voyant le libellé de l'étiquette verte indiquant que les ouvriers manipulant de tels produits doivent passer une visite médicale systématique, cet ouvrier se décide à consulter. L'examen clinique est négatif, de même que l'examen hématologique.

En février 1953, le sujet se sent fatigué. Cette asthénie augmente progressivement. Par ailleurs, il présente de la diarrhée. Il est extrêmement pâle, souffre de lombalgies et de nuqualgies. Le 13 mars, vomissements, syncope puis syndrome hémorragique avec gingivorragies importantes, hématomes, taches purpuriques disséminées sur tout le corps et hémorragie oculaire.

Hospitalisé à Saint-Claude, on trouve :

Globules rouges :	2.500.000
Globules blancs :	50.000

Traité alors par transfusions sanguines, pénicilline à raison de 1.500.000 par jour et cortisone 150 mg par jour. Le malade est alors adressé à l'hôpital Edouard-Herriot, le 28 mars 1953.

A l'entrée : apyrexie, VS à 45 %, pâleur, épistaxis. Pas de ganglions. On ne perçoit pas la rate. Pas de douleurs osseuses

Examen hématologique : 31-3-53.

Globules rouges :	2.080.000
Globules blancs :	20.000 dont 2 % P N
Hémoglobine :	50 % - V G : 1,2
Formule sanguine :	96 leucoblastes
Plaquettes :	10.000 énormes et isolées.

Le myélogramme montre une moelle macroscopiquement pauvre, de type aplasique :

Hémohistioblaste	1
Hémocytoblaste	1
Myéloblastes	21
Paramyélocytes	25
Myélocytes neutro	8
(Erythro baso	6
18 (Erythro poly	4
(Erythro ortho	8
Cellules endothéliales	7

Le fond d'œil (1-4-53) montre, à droite, une énorme hémorragie s'étendant depuis la papille jusqu'à la région externe de la macula, ainsi qu'une dilatation veineuse ; — à gauche, hémorragies striées le long des vaisseaux. Image stellaire de la macula.

L'origine professionnelle de cette leucose aiguë a été reconnue et déclarée par le Professeur Roche.

Le 2-4-53, le malade entre dans une phase de rémission clinique mais sans rémission hématologique.

On met la malade à des perfusions de 500 cc tous les 3 jours et à 100 mg de cortisone par jour.

Examen hématologique : 14-4-53.

Globules rouges : 2.780.000

Globules blancs : 18.000

Leucoblastes : 90

Plaquettes : 10.000 énormes et isolées

Température : 40 à 41°.

18-4-53 : le myélogramme coxal montre plus de 90 % de leucoblastes.

Le malade sort le 18 avec une décharge dans un état terminal.

Leucémie myéloïde améliorée au début de 1954 par l'uréthane, puis radiothérapie et rémission jusqu'en fin 1956.

Jean B..., 36 ans, employé dans les produits chimiques.

Antécédents personnels :

Pleurésie droite à 12 ans.

Hydarthrose du genou droit à 20 ans.

Syndrome ulcéreux en 1951, amélioré par le traitement.

Dorsalgies en 1952, liées à une discopathie D6 D7.

Ce malade travaille depuis 1946 dans une usine de produits chimiques maniant S O₄ H₂, soude, sels de cuivre et. depuis 4 mois, est employé comme surveillant dans un atelier où il manipule du *Toluène*. Il passe en moyenne 1 à 2 heures par jour dans cet atelier.

En mars 1954, lors d'un examen hématologique systématique, on trouve :

Globules rouges : 3.800.000
 Globules blancs : 180.000 dont 61 % de P N
 Hb : 76 % - V G : 0,98 - 24 % de myélocytes.
 Les plaquettes sont normales.
 T S : 3 minutes.

Le sujet est alors adressé dans le service.

A l'entrée, le 8-4-54, on note : état général médiocre, asthénie, ecchymoses spontanées, douleurs ostéo-articulaires diffuses, anorexie. Le foie est normal. La rate déborde de 3 travers de doigt.

Myélogramme (10-4-54) : montre une moelle très riche :

Myéloblastes	5	87 neutro
Promyélocytes	13	
Myélocytes	32	
Métamyélocytes	16	
Polynucléaires	26	
Myélocytes	1	3 éosino
Métamyélocytes	1	
Polynucléaires	1	
Erythro poly	1	3 érythroblastes
Erythro ortho	2	

Le malade est alors mis à l'Uréthane (1,50 gr par jour). Est suivi régulièrement en consultation jusqu'en juillet 1954 où on décide l'hospitalisation pour radiothérapie splénique. Il reçoit 3.300 r (Docteur Papillon) jusqu'au 8 août 1954.

Dates ...	G. R.	G. B.	P. N.
8-7-54	3.520.000	88.600	73
23-7-54	4.080.000	63.000	
27-7-54	4.440.000	70.000	67
31-7-54	4.460.000	48.600	74
5-8-54	4.070.000	56.000	
9-8-54	4.160.000	19.000	
12-8-54	4.600.000	10.400	

Le malade repart alors chez lui avec un traitement à l'uréthane (1 g par jour) et est suivi régulièrement.

3^e séjour : 15-8-57. Depuis le début juillet de cette année-là : asthénie, insomnies avec agitation et, depuis 8 jours, lipothymies, température à 38° et dyspnée d'effort. La rate déborde de 4 travers de doigt. Le myélogramme est très riche, complètement envahi par des éléments paramyéloblastiques signant une transformation aiguë.

29-8-57 : numération-formule :

Globules rouges : 2.620.000

Globules blancs : 1.400

les plaquettes sont très rares.

Traitement : purinéthol puis Myleran et Cortancyl.

13-9-57 :

Globules blancs : 4.190.000

Globules blancs : 6.400 dont 60 % P N

Sort le 14-9-57 en bon état général. La rate n'est pas perçue. On ramène de 6 à 4 le nombre de comprimés de cortancyl.

Devant une nouvelle poussée de G.B. (120.000 le 29 octobre 1957), le malade rentre à nouveau (4^e séjour - 5-11-57) dans le service. On donne misulban + cortancyl, se réservant de recourir à la radiothérapie splénique si le chiffre des G.B. ne veut pas descendre.

La rate a un volume modéré.

Le 13-11-57, on trouve :

Globules rouges : 3.880.000

Globules blancs : 24.400 dont 83 % P N

11 myélocytes

Quitte le service le 16-11-57 avec 3 misulban par jour et 4 cortancyl.

Cinquième séjour : 3-12-57. La rate déborde de 2 travers de doigt. Ecchymoses spontanées. Epistaxis, gingivorragies.

Traitement : purinéthol et transfusions.

Globules rouges : 3.040.000

Globules blancs : 50.000 dont 7 % de P N

90 leucoblastes

Plaquettes : 16.000

Le malade meurt dans le service le 14-12-57.

Pancytopenie :

Allaoud G..., 27 ans, peintre au pistolet.

Un hémogramme, pratiqué systématiquement à la visite d'embauche dans une entreprise de peinture, montre chez cet ouvrier une hypoglobulie avec leucopénie et hypoplaquettose traduisant une baisse sensible des éléments figurés du sang.

Hospitalisé dans le service du Professeur Croizat, le 16 novembre 1961, l'examen du sang montre :

Globules rouges : 3.110.000
Globules blancs : 2.600 avec 20 % de polyn.
Plaquettes : 24.000

L'établissement de sang médullaire est assez riche ; on note une nette érythroblastose avec certains éléments à tendance macrocytaire et quelques éléments myéloblastiques suspects.

Malgré cette moelle riche, la pancytopenie semble bien d'origine *benzolique*, l'interrogatoire ne pouvant faire préciser la nature exacte de la peinture employée.

Au traitement par leuco 4, ADN on adjoint la corticophérapie qui entraîne une amélioration de la numération globulaire et de la formule sanguine. Le malade sort le 2 janvier avec :

Globules rouges : 3.700.000
Globules blancs : 6.000 dont 40 % de polyn.
Plaquettes : 56.000

Pancytopenie professionnelle : Xylène et Sédantoïnal

Jean R..., 29 ans.

a) Grand mal typique traité depuis l'âge de 18 ans, époque des premières crises. Traité par la Mélantoïne. Depuis 6 mois, prend du *Sédantoïnal*. N'a pas eu de surveillance, sanguine.

b) Travaille depuis 1955 dans un atelier d'enduisage de câbles où il manipule des *verniss* et des *colorants* et, surtout, différents solvants des vernis dont un toxique : le *Xylène*, dont les vapeurs se répandent dans l'atmosphère lors de la préparation de ces solvants ou à la sortie des fours où passent les câbles vernis.

D'autre part, a manipulé en décembre 1961 un extincteur au bromure de méthyl.

Entre dans le service du Professeur Croizat le 11 janvier 1962 pour asthénie, dyspnée importante, saignements hémorroïdaires peu importants et anémie.

Le myélogramme montre, le 13 janvier, un étalement désertique.

L'examen du sang montre :

Globules rouges : 2.470.000
Globules blancs : 2.800 dont 67 % de polyn.
Plaquettes : 62.000

Traité par perfusions de G.R., cortancyl, ADN et leuco-4, il sort le 27 janvier 1962 du service.

Le Professeur Roche pense que les deux éléments (hydantoïnes et xylène) ont joué dans le déclenchement de cette pancytopenie.

En effet, le malade présente les troubles correspondant sur la liste à la 4^e maladie professionnelle et on n'a pas trouvé (Docteur Jouvenceaux) de thrombo ni leuco-agglutinine sans ou avec le médicament incriminé.

Pancytopenie.

Jules P..., 66 ans, ébéniste.

On relève dans ses antécédents des épisodes prolongés de « périphlébite » en 1958, traités par anticoagulants et un épisode bronchique qui a nécessité l'emploi de sultrirène.

Devant la pâleur du malade on fait une N.F. qui révèle une pancytopenie avec anémie à 2.040.000 G.R., leucopénie à 1.400 G.B., neutropénie à 24 % et thrombopénie à 64.000 plaquettes.

On attribue cette pancytopenie au fait que le malade, ébéniste, emploie des *verniss au benzol* depuis de nombreuses années à doses certes minimales mais ces produits ne sont manipulés ni en atmosphère ventilée ni dans une pièce spéciale.

Traité par leuco 4, A.D.N., cortancyl, l'hémogramme s'améliore, seule persiste l'anémie qui demeure stationnaire aux alentours de 3.300.000 G.R.

L'exposition benzolée semble éliminer une pancytopenie chronique idiopathique.

Pancytopenie.

Albert F..., 57 ans, garagiste.

Pas d'antécédents particuliers. Depuis avril : asthénie, amaigrissement, fièvre irrégulière en clochers successifs. Une N.F. est alors pratiquée le 23-3-60 :

Globules rouges : 3.700.000

Globules blancs : 1.120

V.G. : 0,98

Le malade est mis à la vitamine B 12 et au fer. Trois mois après, un nouvel examen sanguin montre une agranulocytose et une thrombopénie. Il n'y a ni rate, ni ganglion, ni purpura.

La cause de cette agranulocytose peut être liée au fait que le malade, garagiste, manipule des diluants qui émettent des vapeurs nocives renfermant des *hydrocarbures Benzéniques* pour dégraisser des pièces. Cela dure depuis deux ans.

On peut discuter aussi un facteur aggravant cette agranulocytose. En effet, devant la persistance de la fièvre le malade est mis au cortancyl et, surtout, à la *Tifomycine* (posologie non précisée).

De sorte qu'à son entrée dans le service il présente : une anémie à 3.300.000 G.R., une diminution des G.B. à 560 ; V.G. 1, asthénie, teint jaunâtre, température à 39°, déshydratation. Le myélogramme est en faveur d'une aplasie médullaire.

Mis au leuco 4, terramycine, cortancyl + 3 ACTH retard, le malade s'améliore à tous les points de vue ; la fièvre a cédé devant la streptomycine associée au rimifon.

Leuconeutropénie.

Joseph Ga..., 52 ans, technicien.

Ce malade travaille depuis 15 ans dans la *peinture au pistolet* et, en mai 1961, il présente une anémie manifestement consécutive à ces conditions de travail. Sa rate n'est pas perçue.

Traitement : A.D.N. - Bifacton.

Le 31-10-61 :

Globules rouges : 4.080.000

Globules blancs : 5.400 dont 50 % de P.N.

Les plaquettes sont normales en nombre mais d'aspect un peu gros.

Il y a donc dans ce cas une discrète leuconeutropénie.

Leuconeutropénie.

Georges P..., 19 ans, ouvrier agricole.

Inaptitude temporaire à travailler au contact du *benzol* décidée à la suite d'une discrète leuconeutropénie à 5.000 G.B. et 45 % de polynucléaires en janvier 1959.

Inaptitude maintenue le 10-3-59 à la suite d'un nouvel examen sanguin :

Globules rouges : 5.100.000

Globules Blancs : 5.400 dont 45 % de polyn.

Plaquettes : 143.000

Leuconeutropénie.

Saced Y..., 35 ans, *Peintre au pistolet*.

Peintre au pistolet depuis 1955. Arrêt du travail depuis janvier 1960 pour signes d'intoxication : 14.000 hématies à granulations basophiles.

On continue l'éviction de tout toxique au vue de la N.F. pratiquée le 22-11-60 :

Globules rouges : 4.520.000

Globules blancs : 4.000 dont 59 % de polyn.

Fausse neutropénie chez une malade exposée au benzol.

Claudia B..., 51 ans.

Pas d'antécédent particulier. Depuis 1947, travaille dans une usine de *vern*is où elle manipule divers produits nocifs renfermant du *benzol* et où sont faits des contrôles hématologiques réguliers.

En 1950 : malaises divers, céphalées violentes, démarche titubante, vagues douleurs coliques ; plusieurs autres ouvrières travaillant dans le même atelier présentent les mêmes troubles.

En 1951, une N.F. montre une légère anémie avec anomalie des plaquettes. L'arrêt du travail entraîne une disparition des troubles. Ceux-ci recommencent avec la reprise du travail.

En 1953, apparition de dyspnée d'effort, de palpitations, lipothymies. La malade s'arrête de travailler en juillet 1953.

Le 31-7-53 :

Globules rouges : 3.320.000

Globules blancs : 5.800

V.G. : 0,94

Polynucléaires neutrophiles : 48 %

Présence d'éléments jeunes type lymphoblastes

Après 16 mois de repos la formule leucocytaire se normalise. Le 8-11-54 reprend son travail, bon état général. Changée d'atelier, elle doit reprendre son ancienne place en avril 1955 et, presque immédiatement après, reprennent céphalées, asthénie et troubles divers, mais surtout amaigrissement de 5 kgs.

Nouvel arrêt de travail le 16 avril 1955. Malgré le repos : asthénie importante, douleurs des membres inférieurs.

Il faut noter que la malade n'a jamais présenté d'hémorragie.

Au point de vue hématologique :

Globules rouges : 3.510.000 donc anémie modérée

Globules blancs : 4.200 dont 52 polynucléaires, donc leucopénie avec légère neutropénie.

L'arrêt du travail et la suppression du contact toxique normalisent la N.F.

Le 4-6-55 l'état hématologique est considéré comme normal.

Purpura thrombocytopénique sans anémie ni neutropénie.

Charles R..., 38 ans, imprimeur.

Malade adressé par le Docteur Louis Roche pour enquête hématologique.

On ne relève aucun antécédent pathologique jusqu'en 1945. A cette époque il présente un épisode diarrhéique accompagné de *melœna* pour lequel il est soigné par Stovarsol.

Marié, 2 enfants en bonne santé. Il travaille à l'héliogravure depuis 1949 et emploie constamment du *benzol*.

Depuis le début de 1950 il se plaint de douleurs ostéo-articulaires et présente un œdème des membres inférieurs. Le prurit s'accompagne de plaques purpuriques.

Le malade entre dans le service le 21-8-50. Son état général est bon. On note de petites taches purpuriques aux avant-bras, gingivorragies. L'examen somatique est normal. Pas de rate. Pas de ganglion.

Numération-formule :

Globules rouges : 4.720.000

Globules blancs : 6.200 dont 59 % de polyn.

Les plaquettes sont pratiquement inexistantes, isolées, inégales et arrondies.

T.S. : indéfini

T.C. : 8 minutes

La rétraction du caillot est nulle même après 24 heures.

Le myélogramme (Docteur Revol) montre une moelle très pauvre dans son ensemble. Quelques mégacaryocytes, le plus souvent altérés.

Les examens de sang (19-9-50) sont peu encourageants car les plaquettes restent rares. Le malade quitte cependant le service le 19-9-50 mais revient chaque semaine pour transfusions et bilan plaquettaire.

Le 21-1-50, il a reçu au total 22 perfusions de 250 cc de sang conservé. Il est nettement amélioré bien qu'il persiste gingivorragies, ecchymoses faciles, petites poussées purpuriques. Signe du lacet + + +, les plaquettes sont toujours rares.

Le malade est revu régulièrement en consultation et reçoit des transfusions sanguines. Le chiffre des plaquettes atteint 50.000 le 5-7-52.

En mai 1953 : petite hématémèse. L'état général est satisfaisant mais 10.000 plaquettes seulement.

On reconnaît à ce malade une incapacité partielle permanente au taux de 5 %.

Syndrome hémogénique avec, au début, simple altération morphologique des plaquettes.

Jean C..., 47 ans, lamineur.

Envoyé par le médecin de Rhône-Poulenc, où il travaille, pour faiblesse générale et épistaxis répétées.

Travaille en effet comme lamineur en rhodœid frais aux usines Rhône-Poulenc depuis 13 ans. Depuis cette date est donc soumis aux vapeurs de *benzol*. Il a toujours été suivi régulièrement au point de vue hématologique. En 1945, une diminution du nombre des G. R. entraîne un changement de poste. Le poste est repris en 1947, le chiffre des G. R. étant à 4.275.000. A la fin du mois de décembre 1947, il présente des céphalées, des malaises et des épistaxis.

Ce malade est sans antécédent notable. L'examen clinique est normal, mis à part l'existence de vertiges labyrinthiques consécutifs aux changements de position de la tête et correspondant chaque fois à des épistaxis. La pathogénie de l'hémorragie labyrinthique apparaît la plus vraisemblable. Le F. O. montre une papille normale, pas d'hémorragie. L'examen oculaire met en évidence une dyschromatopsie (rouge, vert, bleu) signant une névrite rétro-bulbaire et un rétrécissement concentrique du champ visuel.

Numération formule du 6-2-48 :

Globules rouges : 4.805.000

Globules blancs : 7.000 dont 46 % P N

Plaquettes : 200.000, grosses et ovalaires,
analogues aux hyménocytes.

Signe du lacet : négatif

T. S. : 2 minutes

T. C. 22 minutes

Vingt jours après son entrée dans le service, le malade paraît en voie d'amélioration au point de vue hématologique.

Numération formule du 20-2-48 :

Globules rouges : 4.495.000

Globules blancs : 6.000 dont 62 % P.N.

Plaquettes : 180.000 normales

Parallèlement, on note une amélioration de l'état général. Par contre, les signes labyrinthiques et oculaires persistent, ces derniers se seraient même aggravés (2-3-48).

8-4-48 : 140.000 plaquettes d'aspect entièrement normal.

Sorti le 30-4-48, il revient le 4-6-48 avec des vertiges labyrinthiques de plus en plus marqués, ayant présenté des syncopes de durée parfois assez longue (2 à 3 heures) qui se renouvellent fréquemment.

Le 7-6-48 :

Globules rouges : 4.836.000

Globules blancs : 7.000 dont 60 % P. N.

Plaquettes : 250.000 d'aspect normal en
amas de petit nombre ou isolées.

Les examens O.R.L. et ophtalmologique ne révèlent pas d'aggravation. Le malade sort le 11.

Revu le 28-1-49 pour des syncopes, suivies de mélæna. Rares épistaxis.

Le malade meurt le 16-5-50.

Neutropénie :

Claudius G..., 66 ans, manœuvre dans une usine de vernis.

Aucun antécédent. Depuis 9 mois manipule des produits chimiques (trichloréthylène, soude caustique) et est suivi par des examens de sang systématiques.

En janvier 1960, on découvre une neutropénie importante, mais le malade étant grippé, on attend sa convalescence. Jusqu'en mars 1960 : asthénie, amaigrissement, apyrexie. Le 1^{er} avril 1960, une N. F. est alors pratiquée montrant une neutropénie relative avec hyperleucocytose discrète (9.000 G.B.) sans anémie (4.850.000 G.R.) ni thrombopénie (205.000 plaquettes), le myélogramme montre une moelle très pauvre, de type aplasique.

On penche alors vers une atteinte discrète par le toxique de la moelle, peut-être par un mécanisme allergique en raison du délai relativement court de l'exposition.

Le malade est alors mis à 6 A.D.N. et 2 leuco 4. Sortant le 4 avril 1960, est suivi régulièrement au point de vue hématologique.

Anémie discrète intermittente :

Eugène S..., 52 ans, fondeur.

Dans ses antécédents on note un ulcus duodenal opéré en 1945 et des poussées de bronchite hivernale depuis 1948. Le malade avoue un éthylisme à 1 litre par jour. Depuis 30 ans est fondeur de métaux (cuivre, plomb, bronze) et n'a jamais eu de troubles. Un examen hématologique systématique au mois d'avril 1952 a montré une anémie modérée avec une moelle moyennement riche. Après 1 mois de repos, le sujet reprend son travail. L'anémie récidive. On retient alors l'origine professionnelle et le malade rentre dans le service du Professeur Croizat le 6 octobre 1952. Apparemment, sujet en bonne santé dont l'examen hématologique montre :

Globules rouges : 3.600.000

Globules blancs : 6.000 dont 65 % de polyn.

Cette anémie discrète intermittente est rattachée à une intoxication par le plomb. Le malade sort le 18 octobre 1952.

Un nouveau séjour du 28-12-54 au 15-1-55 est lié à une baisse de l'état général importante, en relation avec un éthylisme considérable. Traité par bévitine, nicobion et méthionine, l'état général s'améliore, ainsi que la numération globulaire.

B) Tifomycine

Aplasie médullaire :

Clémence B..., 44 ans.

Aucun antécédent pathologique notable. Au mois de novembre 1961, pour des raisons qui sont mal définies, elle aurait pris de la *Tifomycine* (dose totale ingérée non précisée).

En avril 1962, elle présente des phénomènes hémorragiques isolés : nombreux hématomes disséminés aux membres inférieurs, aux mains, au thorax, qui sont apparus spontanément. Puis une métrorragie importante qui a duré 3 à 4 jours. Son état général est très atteint. Hospitalisée à Autun, la N.F. montre :

Globules rouges : 1.750.000

Globules blancs : 2.000

Plaquettes : 10.000

Surviennent alors de nombreuses hémorragies buccales, gingivales et hématuries. La malade reçoit 17 transfusions iso-groupes et est traitée par sténandiol 50, hydrocortisone, leuco 4, I.M., 3 par jour).

Devant la résistance de la malade au traitement et le peu d'amélioration des transfusions au traitement, on fait admettre la malade dans le service :

Le 3-8-62 :

Globules rouges : 3.240.000

Globules blancs : 3.800 dont 11 % de P.N.

Plaquettes : 6.000

Le médullogramme montre une moelle pauvre, grasseuse, avec de nombreux éléments de la trame. Une nette plasmocytose et des îlots lymphoïdes importants par endroits. L'ensemble évoque plus l'aplasie médullaire que la lymphose.

Traitement institué : solumédrol IV (50 mg matin et soir) A.D.N. (4 comprimés par jour), Leuco 4 IV (4 par jour), pénicilline (2 à 4 millions d'unités) et Euclidan (4 ampoules).

La malade sort sur sa demande le 9-8-62. On n'en a plus de nouvelle.

Il s'agit ici d'une pancytopénie liée à une aplasie médullaire presque complète. Celle-ci est en relation avec la prise d'une quantité minime de tifomycine, nocive parce que la malade en avait déjà pris antérieurement.

Pancytopénie aiguë.

Exitus rapide : hémorragie intrasurrénalienne probable.

Juliette B..., 38 ans.

Malade ayant présenté, en octobre 1961, une colibacillose avec température à 37°8, asthénie, diarrhée (3 selles par jour). Deux jours après le début du traitement par la *Tifomycine* (6 comprimés par jour pendant 4 jours) et l'amphovaccin intestinal, la malade présente une réaction urticarienne (elle semble, d'autre part, mal supporter les antibiotiques : troubles intestinaux sévères et collapsus avec la propiocrine).

En décembre 1961 : frissons, douleurs gingivales suivies de gingivorragies. Les règles sont très abondantes. L'examen gynécologique révèle des polypes. On note à cette date l'apparition d'ecchymoses et de pétéchies sur les membres supérieurs et inférieurs.

— Numération :

Globules rouges :	2.960.000
Globules blancs :	1.000
Hémoglobine :	56 %
Valeur globulaire :	0,94

Formule leucocytaire : pour 100 éléments :

Polynucléaires : neutrophiles :	0
— éosinophiles :	0
— basophiles :	0

Lymphocytes 7

Moyens mononucléaires 10

Grands mononucléaires 7

Plaquettes : 10.000

Cellule de Turk : 1

— Le myélogramme montre un étalement désertique ne comportant que du sang. Malgré la dose modérée de tifomycine (4 jours à 6 comprimés), on doit le rendre responsable de cette pancytopenie aiguë à forme purpurique et hémorragique, d'autant que cette étiologie a pour elle le terrain allergique.

Le 9 janvier 1962 : exitus par hémorragie surrénalienne probable traitée par la cortisone IV à fortes doses (vérification improbable).

Leucémie aiguë réversible avec moelle riche :

Marie R..., 38 ans, ménagère.

Entre dans le service du Professeur Croizat le 25 octobre 1960 pour une agranulocytose liée probablement au *chloramphénicol*.

Le 4 juillet 1960, elle accouche normalement pour la neuvième fois. Fin juillet, elle présente une température à 39°5, des frissons et des fluxions articulaires fugaces. Une injection de pénicilline déclenche un urticaire géant. Elle reçoit alors cortisone et tifomycine (8 comprimés par jour pendant 10 jours) qui amènent la guérison.

Le 18 septembre 1960, nouvel épisode infectieux avec fièvre, frissons, angine rouge et adéno-phlegmon staphylococcique sous-angulo-maxillaire gauche à l'occasion duquel un examen du sang montre :

Globules rouges : 3.890.000

Globules blancs : 4.800 dont 20 % de polynucl.

Envoyée chez le Docteur Gignoux, à l'hôpital de l'Antiquaille, elle supporte mal la pénicilline et elle est renvoyée au Professeur Croizat.

A l'entrée (25-10-60), fièvre à 39°, adénopathies, ulcérations bucco-pharyngée, splénomégalie.

Le 26-10-60, la numération globulaire montre :

Globules rouges : 3.300.000

Globules blancs : 1.400 dont 16 % de polynucléaires neutrophiles.

La moelle est riche, mais renferme en fait surtout des noyaux réticulaires et seulement 6 % de granulocytes neutrophiles.

Après 20 jours de traitement par cortancyl, ADN, leuco-4 et terramycine, elle quitte le service, pratiquement guérie, avec :

Globules rouges : 4.280.000

Globules blancs : 6.600 dont 60 % de polynucl.

Plaquettes : 28.000

Chez cette femme au terrain allergique certain et qui présente, depuis plusieurs années, des infections dentaires, on serait tenté de rattacher les accidents infectieux à cette « focal infection » et l'on ne retiendrait pas la tifomycine comme facteur déclenchant possible.

Pancytopénie :

Michel P..., 65 ans, fondeur.

Sans antécédent particulier jusqu'en 1957. Il présente, à cette époque, des crises de type cholédocien avec douleur, température et ictère durant quelques jours. La dernière crise, à cette époque, a rapidement rétrocedé avec la *tifomycine* (on ignore la posologie). Cette crise s'est accompagnée d'un infiltrat pulmonaire labile à gauche, semblant d'origine virale.

Le 8 avril 1961, nouvelle crise cholédocienne. Le malade prend alors 1,5 g de tifomycine par jour pendant 17 jours.

Le 9 juin 1961 apparaissent de petites taches purpuriques sur les membres inférieurs, augmentant peu à peu, en nombre et en étendue, prenant un aspect ecchymotique et apparaissant aux cuisses, aux bras et au visage. Par ailleurs, épistaxis et gingivorragies.

Apyrexie. Pas de douleurs articulaires ni abdominales. T. S. supérieur à 50 minutes.

A l'entrée (15 juin 1961), le malade est en mauvais état général, pâle et subictérique.

Sa V. S. est à 60 %.

N.F. du 17 juin 1961 :

Globules rouges : 2.830.555

Globules blancs : 2.800 dont 18 % de P.N.

Plaquettes : 20.000

Le médullogramme (20-6-61) montre une moelle pauvre contenant beaucoup de trame, érythroblastose et importante plasmocytose, rares éléments granuleux. Il s'agit donc d'une aplasie médullaire.

Un traitement est institué à base d'hexacycline, solumédrol, cortancyl et perfusions.

Le 26-6 on y adjoint A.D.N. et leuco-4.

Le 7-8-61 - N.F. :

Globules rouges : 5.220.000

Globules blancs : 19.200 dont 36 % de P.N.

Plaquettes : 23.000

Le médullogramme montre une moelle à demi adipeuse et à demi hémato-poïétique paraissant, dans l'ensemble, assez riche en éléments de la série hémato-poïétique.

Le malade sort le 7-8-61.

En août 1961, il fait une nouvelle poussée purpurique (face et muqueuses buccales).

Le 27-9-61, il fait un infarctus pulmonaire droit avec chute de la T.A. de 14 à 10 et un hématome rétro-oculaire par hémorragie avec conjonctives hémorragiques. Le F.O. est invisible.

De nouveau hospitalisé dans le service, il présente une température à 39°3 à l'entrée et une V.S. à 60 %. Traitement mis en œuvre : Médrol matin et soir, terramycine. Malgré cela, la température oscille entre 39° et 40°.

Exitus le 4-12-61.

Aplasie médullaire :

Mme Rosette B..., 26 ans.

Depuis son mariage, il y a 7 ans (en 1955), est sujette aux cystites qui apparaissent au moment des règles. La malade a successivement utilisé du Rufol, sultirène, furadoïne, kanamycine et tifomycine. Elle prenait 2 comprimés toutes les 3 heures de *tifomycine*, soit 24 grammes en 6 jours ; elle a arrêté son traitement début décembre 1961 car il est apparu un syndrome hémorragique avec ecchymoses, pétéchies, mélæna et arthralgies.

Le 21-1-62, la numération globulaire et la formule sanguine révèlent un syndrome pancytopénique avec :

Globules rouges : 2.770.000

Globules blancs : 1.200

Plaquettes : 2.000

Signe du lacet positif.

T.S. : 25 minutes

T.A. : 10,5 - 6,5.

Myélogramme (22-1-62) : moelle déshabillée, étalement désertique ne contenant que de la trame et des éléments lymphoïdes et plasmocytaires. Persistance de quelques îlots d'érythroblastes basophiles.

La malade est traitée par corticoïdes, antibiotiques, leuco-4, A.D.N. et transfusions. Son état s'aggrave cependant : ascension thermique, N.F. catastrophique (leucopénie, thrombopénie et agranulocytose).

Exitus le 2-2-62, après 12 heures d'état comateux.

Aplasie médullaire :

Jeanne-Marie B..., 32 ans.

Les antécédents pathologiques sont chargés chez cette malade : accident de la sphère O.R.L. après rougeole à l'âge de 8 ans, choroïdite de l'œil gauche en 1940. Deux ans après cécité par cataracte et atteinte rétinienne.

En 1960, choroïdite de l'œil droit pour laquelle on alterne dihydrobipénicilline, *tifomycine* et cortancyl. La malade a pris 23 grammes de *tifomycine* en 27 jours.

En avril 1961, après un épisode infectieux banal (angine), s'accompagnant de pâleur, d'ulcérations buccales, de gingivorragies et d'ecchymoses, une numération globulaire et formule sanguine est pratiquée :

Globules rouges :	2.500.000
Globules blancs :	1.400
Plaquettes :	10.000

Le myélogramme montre une moelle pauvre imposant le diagnostic d'aplasie médullaire. La recherche des leuco- et thrombo-agglutinines est négative en présence ou sans *tifomycine*.

On met la malade à A.D.N., leuco-4, hydrocortisone et transfusions tous les 10 jours. La pancytopénie avec moelle pauvre régresse et la N.F. est meilleure :

Globules rouges :	3.340.000
Globules blancs :	7.400 dont 62 % de P.N.
Plaquettes :	15.000

Aplasie médullaire avec pancytopénie :

Mme B..., 33 ans.

Antécédents chargés : sinusite en mars 1952, traitée par antibiotiques (auréomycine et pénicilline), intervention pour fibrome utérin et kyste de l'ovaire en 1958 ; pour des suites opératoires fébriles, la malade reçoit de la streptomycine qui est très vite arrêtée car mal supportée. En mars 1959 pour des leucorrhées, elle reçoit du chloramphénicol et du calcium IV. Très rapidement apparaît une éruption, étiquetée allergique, qui guérit spontanément.

ment à l'arrêt du traitement. Ce traitement au *chloramphénicol* a comporté un traitement régulier à 6 comprimés par jour, puis à dose dégressive jusqu'en juin 1959. En octobre 1959, un épisode de cystite avec réaction fébrile est traité par le chloramphénicol : 4 comprimés par jour, 10 jours par mois en novembre, décembre et janvier. En janvier 1960, intoxication par l'oxyde de carbone et S H₂ suivie d'un ictère passager. La malade est asthénique. En février 1960, apparition d'éléments purpuriques. La malade entre dans le service du Professeur Croizat et du Docteur Revol le 25 mars.

A l'entrée : anémie, anorexie, asthénie, couverte d'ecchymoses et de pétéchies, purpura de la langue et du palais. Par ailleurs métrorragies. L'examen du sang montre, le 25-3-60 :

Globules rouges : 3.430.000

Globules blancs : 1.600 dont 3 % de polynucléaires neutrophiles

Plaquettes : 4.000

La moelle est désertique ne contenant que 12 % d'éléments granuleux, les tests d'hémolyse sont normaux, de même que l'examen gynécologique.

Dès le 26 mars, la malade reçoit :

5 comprimés de rufol par jour

4 comprimés de terramycine

6 comprimés de cortancyl

Le 30, on y adjoint 6 comprimés d'A.D.N. Le traitement reste inefficace. Le 5 avril, la malade reçoit 2 flacons (50 cc) de plaquettes lyophilisées. L'injection est très bien supportée mais l'effet est nul sur les métrorragies et le purpura ecchymotique. Le 15 avril : transfusion de sang médullaire (200 cc) ; malgré cela, le tableau s'aggrave. Une hyperthermie s'installe le 11 avril jusqu'au décès de la malade le 24 avril 1960.

Aplasie médullaire à forme pancytopenique :

Catherine S..., 63 ans.

Aucun antécédent notable jusqu'au mois de juillet 1959 où elle subit l'ablation d'un polype géant de la vessie ayant entraîné une hématurie et dont la bénignité peut être affirmée ; elle reçoit, localement, deux ampoules (0,50 g) de *Chloramphénicol*.

En janvier 1960, elle présente des phénomènes infectieux avec pneumonie double pour laquelle on lui donne du chloramphénicol (doses non connues mais pendant quelques jours).

En juin 1960, elle commence à être essoufflée et le 27 juillet on trouve une anémie à :

Globules rouges : 1.300.000

Globules blancs : 4.400

Hb : 30 %

La vitamine B 12 étant inefficace, la malade reçoit 4 transfusions ; les globules rouges montent à 3.100.000 mais devant un myélogramme hypoblastique, elle est envoyée à Lyon dans le service du Professeur Croizat. Le 23 août 1960, on trouve :

Globules rouges : 2.760.000
Globules blancs : 2.600
Plaquettes : 65.000

Le myélogramme (26-8-60) est désertique avec prédominance de lymphocytes (54 %), hypogranulocytose (29 %) et hypo-érythroblastose (12 %). La biopsie de moelle est assez riche mais l'épreuve au radio-fer montre une incorporation insignifiante dans les globules rouges (12 % au 10^e jour) et une activité érythropoïétique médullaire presque nulle ; l'aplasie médullaire paraît donc certaine.

Après 40 jours de traitement comportant 2 seules transfusions, hydrocortancyl, A.D.N., vitamine B 4 et Durabolin, la malade part améliorée (11-10-60) avec :

Globules rouges : 3.020.000
Globules blancs : 2.000 dont 60 % de polyn.
Plaquettes : 90.000

Après deux nouvelles transfusions et la même thérapeutique elle monte, le 8 novembre, à :

Globules rouges : 4.400.000
Globules blancs : 2.400 dont 81 % de polyn.
Plaquettes : 16.000

Revue quelque temps après la malade se plaint de douleurs articulaires (coude gauche) en même temps qu'apparaissent des plaques érythémateuses sur les cuisses et au niveau du coude, d'aspect circiné.

Le 4 janvier 1961 on apprend la mort de cette malade (on notera qu'elle était migraineuse et qu'elle a pris fréquemment de l'optalidon).

Marie-Louise C..., 51 ans.

A présenté, en décembre 1959, une cystite pour laquelle elle a été traitée par 4 g de *chloramphénicol*. En janvier 1960, elle présente un ictère catarrhal qui guérit en 3 semaines. Au début du mois de mars 1960, elle présente un purpura qui la fait hospitaliser le 22 mars.

Numération formule :

Globules rouges : 3.100.000
Globules blancs : 4.800 dont 3 % de P.N.
Plaquettes : 24.000

Le médullogramme révèle une moelle désertique. Il n'existe aucun élément leucoblastique.

Malgré le traitement institué, la leucopénie s'aggrave, tombe à 2.000 le 28 mars, la température monte et la malade présente une hématomatose mortelle.

Anémie aplastique aiguë :

Catherine D..., 29 ans.

A présenté, en octobre 1959, une cystite sans lésion urographique pour laquelle elle a pris 1 g/j de *chloramphénicol*, douze jours par mois, pendant 3 mois.

En janvier 1960, elle présente un ictère viral qui est guéri trois semaines plus tard mais elle reste fatiguée et anorexique.

Le 15 février 1960 apparaissent un purpura pétéchiâ et ecchymotique et des gingivorragies. Elle est hospitalisée le 23 février. Il existe alors une anémie à :

Globules rouges : 2.600.000

Globules blancs : 3.000 dont 27 % de polynucléaires neutrophiles

Plaquettes : 12.000

Sur le myélogramme, le Docteur Revol discute une réticulose maligne (abondance des mononucléaires dont certains sont jeunes).

L'électrophorèse élimine le myélome.

La recherche des thrombo-agglutinines et des leuco-agglutinines est négative.

Progressivement le tableau s'aggrave et la malade meurt le 16 mars 1960 dans un accès fébrile brutal, délire sans signe méningé.

C) Pyramidon et dérivés

Agranulocytose au Pyramidon :

Marie D..., 45 ans.

Antécédents : infection intestinale traitée par Ganidan + Pyramidon (4 suppositoires) en 1952.

Terrain allergique : urticaire, migraines, crises de foie.

Cette malade est sensibilisée aux dérivés du Pyramidon. En effet, la prise d'un seul comprimé entraîne une poussée d'agranulocytose.

Depuis 1952, l'agranulocytose rechute donc sur ce terrain allergique.

22-3-61 :

Globules rouges : 4.770.000

Globules blancs : 1.600 dont 0 polynucléaire

Plaquettes : 295.000

La recherche des leuco-agglutinines en présence de pyramidon est toutefois négative.

Le myélogramme montre une moelle très pauvre.

Traitement : A.D.N., leuco-4, cortancyl.

La malade sort le 31-3-61 :

Globules rouges : 4.400.000

Globules blancs : 8.000 dont 43 % de polyn.

Le 11-4-61, on arrête tout traitement, la malade va bien.

Leucopénie avec neutropénie par prise d'optalidon, polyarthrite chronique évolutive :

Yvonne T..., 51 ans, enseignante.

Antécédents : migraines depuis 1956 ayant nécessité l'alcoolisation du ganglion sphéno-palatin ;
rhumatisme déformant des mains, traité autrefois par aspirine et une cure de sels d'or ;
depuis la mort de son mari, elle prend 3 optalidon par jour. Cet état de fait dure depuis 12 ans ;
depuis 3 ans, elle fait des angines fréquentes avec température. A plusieurs reprises, elle a pris de la *Tifomycine*.

En septembre 1960, cure de sels d'or pour son rhumatisme déformant. Une N.F. est alors faite :

Globules rouges : 4.730.000

Globules blancs : 3.200 dont 54 %

Traitement : A.D.N. et Alcacyl.

La malade continue à prendre son optalidon dont elle ne peut plus se passer.

A partir de septembre 1961 : nouvelles angines et nouvelles poussées rhumatismales (traitement : Valfon).

Le 2-1-62 :

Globules rouges : 3.970.000

Globules blancs : 1.200 dont 13 % de P.N.

Le 16-1-62, entre dans le service.

Cette leucopénie pure évoque bien l'accident de type allergique au cours de traitement prolongé par des produits à base de pyramidon (optalidon, valfon, véganine) pour un rhumatisme des deux mains correspondant peut-être à une P.C.E. au début.

18 janvier 1962, on ne trouve pas de leuco-agglutinines en présence de pyramidon vis-à-vis de 2 suspensions de leucocytes.

Traitement : leuco-4.

Examens hématologiques sous l'effet de la prise d'optalidon et d'aspirine, prouvant le facteur allergique :

		G.R.	G.B.	P.N. %	Plaquettes
24-1-62	Avt optalidon	4.650.000	6.200	70	380.000
	Aps optalidon	4.420.000	4.800	36	322.000
25-1-62	Avt aspirine	—	2.800	46	—
	Aps aspirine	—	3.000	48	—

Chute avec optalidon. Pas de chute avec l'aspirine

Le 27-1-62, la malade quitte le service avec ;

4 A.D.N./j	}	pendant 2 mois
4 leuco-4/j		
3 quineracyl/j		

N.F. le 27-1-62 :

Globules rouges : 4.200.000

Globules blancs : 3.400 dont 62 % P.N.

Plaquettes : 272.000

Discrète agranulocytose au pyramidon

Suzanne D..., 53 ans, comptable.

Antécédents : intoxication par C.O. à l'âge de 15 ans laissant pour séquelles : troubles du rythme cardiaque et albuminurie.

En 1952, lors d'une radioscopie pour dyspnée, on découvre une splénomégalie.

N.F. : G.R. 5.000.000

G.B. 5.000

T.C. : 3', T.S. : 4 minutes

En 1956 : cure de hernie crurale.

En 1960 : Halstedt gauche pour maladie de Reclus.

Le 11-4-62, elle perd connaissance dans la rue pendant 2 à 3 minutes — Chute — Ni morsure de la langue, ni miction involontaire.

Le 3-5-62, se sentant lasse, elle vient à la consultation pour se faire faire une N.F. et on découvre alors une leucopénie à 2.800 qui entraîne l'hospitalisation le 6 mai 1962.

Depuis le 11-4-62, la malade prend soneryl, immenocet et, surtout, l'optalidon (suppositoires). En 1944, elle employait déjà ce produit pour une arthrite du genou et elle en utilise de temps en temps lorsqu'elle a des douleurs articulaires.

La prise d'optalidon entraînait des poussées d'urticaire. On ne peut pas préciser la quantité d'optalidon prise à ce jour.

Il s'agit donc chez cette malade aux antécédents pathologiques multiples mais peu graves, d'une petite leuconeutropénie constatée par hasard, liée à la prise d'optalidon dont elle use de temps en temps depuis plusieurs années.

Le 3-5-62 :

Globules rouges : 4.340.000

Globules blancs : 2.800 dont 45 % de P.N.

Plaquettes : normales

Moelle : pauvre

La recherche d'anticorps antiplaquettes, en présence d'amidopyrine, est négative.

Traitement : A.D.N. - leuco4.

	G.R.	G.B.	P.N. %	Plaquettes
14-5-62	4.800.000	4.800	47	107.000
21-5-62	4.700.000	7.000	48	186.000

Cette malade sort sans traitement le 24-5-62. Est revue en consultation : l'état hématologique est satisfaisant actuellement.

D) Observations diverses

Basedow - Agranulocytose découverte par examen du sang.

Marthe M..., 61 ans, couturière.

Maladie de Basedow découverte en 1955, traités par *Frénantol*.

En novembre 1961 : angine et aphtose buccale, puis bronchite suivie de manifestations infectieuses périphériques (panaris des doigts et des orteils). En même temps baisse de l'état général avec amaigrissement de 9 kgs, essoufflement et œdèmes des membres inférieurs.

Le 20-5-62 : température à 40°. Placards érythémateux sur les membres inférieurs. Pas de prurit. Pas de manifestations articulaires ou hémorragiques.

Entre dans le service le 31-5-62. A l'examen :

— signes d'hyperthyroïdie : tachycardie à 130, tremblements et amaigrissement de 9 kgs, souffle systolique en rapport avec un éréthisme cardiaque.

N.F. :

Globules rouges : 4.000.000

Globules blancs : 8.200 dont 8 % de P.N.

Plaquettes : 278.000

Donc, neutropénie considérable vérifiée 5 jours après :

Globules rouges : 4.040.000

Globules blancs : 4.400 dont 6 % de P.N.

Plaquettes : 275.000

Cette anomalie sanguine peut, dans une certaine mesure, expliquer les phénomènes infectieux à répétition et les phénomènes dermatologiques.

Il faut signaler en outre que la malade a souvent pris, au cours de l'hiver 61-62, de l'aspirine (jusqu'à 6 g par jour) et qu'elle utilise fréquemment du supponéryl.

Traitement : A.D.N., Leuco 4, Gardénal.

14-6-62, le myélogramme montre une moelle riche avec des îlots de moelle en excellent état, avec une nette éosinophilie. Il existe par ailleurs une infiltration lympho-plasmo-réticulaire.

La neutropénie s'explique donc ici par la prise prolongée de Frénantol composé (méthyl-thiourane) qu'elle utilise depuis 6 ans régulièrement.

Evolution hématologique sous l'effet du traitement :

	G.R.	G.B.	P.N. %	Plaquettes
14-6-62	3.960.000	4.200	8	275.000
23-6-62	4.200.000	4.000	5	—
26-9-62	—	—	31	—

On continue le même traitement : Gardénal, Leuco 4, A.D.N.

Pancytopénie aux sels d'or :

Marie B..., 66 ans, cultivatrice.

Antécédents : urticaire dans l'enfance. — Petite tendance hémorragique : hémorragie du post-partum ; règles très importantes.

Depuis 1954, souffre de rhumatismes au niveau des épaules et des mains surtout. Elle a été traitée par cortancyl et *sels d'or*.

En août 1960 : nouveau traitement aux sels d'or : 10 injections à raison d'une tous les 5 jours.

Le 14-10-60, nouvelle poussée rhumatismale pour laquelle on reprend les sels d'or mais après la 2^e injection il se produit une poussée de purpura sur les membres inférieurs et une épistaxis très importante durant 2 heures avec quelques rechutes au cours de la nuit.

A l'entrée, le 29-10-60 :

Globules rouges : 3.020.000

Globules blancs : 1.800 dont 21 % P.N.

Plaquettes : 16.000

Le myélogramme montre une moelle plutôt pauvre avec de nombreux noyaux lymphoïdes et, surtout, beaucoup de plasmo-cytes.

Devant cette pancytopénie par sels d'or on donne : A.D.N., Leuco-4, Cortancyl.

Le 7-12-60, l'état clinique est très amélioré et la correction hématologique s'est opérée. La malade sort le 8-12-60 avec 4 A.D.N., 4 leuco-4, Durabolin et Cortancyl.

Leucose myéloïde - pancytopénie surtout thrombopénique après misulban.

Louis G..., 63 ans, ouvrier métallurgiste.

Antécédents : perforation d'ulcère gastrique en 1941 traitée par simple suture. En novembre 1958, devant des crises douloureuses épigastriques importantes et une hématomé, on décide la laparotomie.

On découvre alors une formule sanguine anormale :

Globules rouges : 3.340.000

Globules blancs : 256.000 dont 29 % myélocytes

Plaquettes : 92.000

On pose le diagnostic de *leucose myéloïde* et le Professeur Croizat prescrit alors 3 *misulban* par jour et Erythroton.

Le 24-11-59, on arrête le Misulban : G.B. 15.800.

Fin janvier 1960 : diarrhée (15 selles par jour) et hémorragie intestinale de sang rouge (250 cc), syncope, pyrexie : 40° pendant 7 jours. Pas d'hématémèse.

La malade entre dans le service le 4 février 1960.

A l'entrée : pâleur, purpura diffus des membres inférieurs, lassitude, prurit, amaigrissement de 5 kgs, V.S. : 40 %.

N.F. :

Globules rouges : 3.660.000

Globules blancs : 1.600 dont 21 % P.N. (sur 50 éléments)

Plaquettes : 9.000

Ce syndrome pancytopénique, surtout thrombopénique avec purpura, a été aggravé après 2 mois de traitement à 3 Misulban par jour pour la leucose myéloïde.

En raison des antécédents on ne fait pas de corticothérapie.

Traitement : Leuco 4, A.D.N., Transfusions.

Le myélogramme montre une moelle quasi désertique.

Evolution de la N.F. :

	G.R.	G.B.	P.N. %	Plaquettes
15-2-60	4.590.000	1.600	15	5.000
23-4-60		1.600		0
10-1-61		19.600		
21-3-61	4.920.000	54.400	51	288.000
18-9-62	5.100.000	14.400	65	225.000

On continue 1 purinéthol et 3 A.D.N. Le malade est suivi régulièrement.

Anémie professionnelle aux rayons X.

Yvette T..., 31 ans, chimiste.

La malade travaille depuis 2 ans (1955) dans une usine d'Electro-Chimie et est en contact permanent avec les rayons X.

Le 18 mai 1957 : hémorragie sous-rétinienne traitée par la Béviténe. Anémie hyperchrome à 3.350.000 G.R.

Entre dans le service du Professeur Croizat le 17 juin 1957 : lassitude croissante, nausées, vomissements, état subfébrile, teint ictérique, point douloureux vésiculaire, intolérance marquée aux graisses, diarrhée, règles irrégulières.

— Hémogramme subnormal sauf thrombopénie à 119.000 :

Numération globulaire :

Globules rouges :	4.160.000
Globules blancs :	5.000
Hémoglobine :	84 %
Valeur globulaire :	1,01

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	{	neutrophiles	58
		basophiles	1
		éosinophiles	4
Lymphocytes			13
Moyens mononucléaires			13
Grands mononucléaires			11
Plaquettes :			119.000

— Myélogramme pas très riche

Traitement : Leuco 4 + Bifacton + traitement tonique.

La malade sort le 22 juin 1957.

Jusqu'en avril 1959 : R.A.S. Examens subnormaux.

Le 19-4-59 : nouveau séjour :

— troubles oculaires, œdème papillaire, bouffissure du visage, frilosité, chute des cheveux ;

— métabolisme basal diminué de 1 % ;

— cholestérol à 1,65.

Examen ophtalmologique : les lésions de F.O. sont étiquetées comme « chorio-rétinite séreuse centrale d'origine psychosomatique probable ».

Traitement : Cortancyl, Duvadilan.

Sort le 21-4-59.

Ayant été en contact avec C.O. (0,5 %) pendant quelques semaines, on pratique une nouvelle N.F. le 13-10-59. Le malade a eu 3 cortancyl/j. pendant 3 mois.

— Numération globulaire.

Globules rouges : 3.940.000

Globules blancs : 5.800

Hémoglobine : 78 %

Valeur globulaire : 1

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	}	neutrophiles	55
		basophiles	—
		éosinophiles	6

Lymphocytes 17

Moyens mononucléaires 17

Grands mononucléaires 5

Plaquettes : 219.000

— Rien de changé au F.O. : hémorragie maculaire gauche avec aspect de choroïdite séreuse centrale.

Leucopénie professionnelle :

Marie-Joséphé T..., 36 ans, manipulatrice de rayons X.

Antécédents : colibacillose en 1955, asthme ayant cédé après appendicectomie la même année.

Depuis 1958, est exposée aux Rayons X. En mai 1958, se sent asthénique, somnolente et a des douleurs au niveau des membres inférieurs.

DATES	G.R.	G.B.	P.N. %	
mai 1958	4.600.000	3.200	68	arrêt des R. X pdt 3 semaines
27-6-58	4.740.000	6.400	—	
9-9-58	4.530.000	6.700		

Depuis mars 1960 : lassitude, asthénie, mouches volantes.

Le 26-3-60 :

Globules rouges : 4.180.000

Globules blancs : 2.400 dont 55 % P.N.

Le 8 avril, s'arrête de travailler. Conséquence :

Le 12-4-60 :

Globules rouges : 4.620.000

Globules blancs : 5.800 dont 66 % de P.N.

Plaquettes : 249.000

Le 9-6-60, la malade est revue en consultation. Elle va très bien :

Globules rouges : 4.300.000

Globules blancs : 4.000 dont 52 % de P.N.

A cause de cette petite chute des G.B., on prescrit l'A.D.N. à raison de 4 comprimés par jour sans interruption. On n'arrête pas la malade dans son travail.

Leucémie myéloïde - Aplasie médullaire après radiothérapie et purinéthol à fortes doses.

Georges G..., 61 ans, tonnelier.

Splénomégalie découverte en septembre 1960. Aucune thérapeutique n'est alors instituée. L'état général décline progressivement (asthénie, amaigrissement) et, finalement, le diagnostic de *leucémie myéloïde* est porté en août 1961 à la première N.F.

Traité à partir du 4 septembre par *Radiothérapie* et *Purinéthol* à fortes doses :

6 comprimés/j pendant 22 jours ;

puis 4 comprimés par jour pendant 7 jours ;

puis 3 comprimés par jour pendant 2 jours.

Soit : 166 comprimés en 31 jours, soit 8,3 g de purinéthol.

Ce traitement entraîne une chute très rapide du nombre des globules blancs qui passe de 650.000 le 30 août à 7.680 le 23 septembre. Mais à partir de cette date : adénopathies sous-maxillaires et inguinales, splénomégalie, taches purpuriques, ecchymotiques, température. Le syndrome hémorragique s'aggrave progressivement et à son entrée dans le service la N.F. montre une bicytopenie avec anémie profonde, thrombopénie avec purpura. De plus, discret subictère avec foie débordant d'un travers de doigt.

Il s'agit donc d'un syndrome d'aplasie médullaire secondaire à la radiothérapie (1.500 r) et au purinéthol qui joue un rôle aussi important.

Malgré un traitement à base de solumédrol, d'A.D.N. et d'antibiotiques, on note certes la cessation des hémorragies mais :

- les myéloblastes augmentent, ce qui fait craindre un virage aigu surtout avec 5.000 G.B. (N.F. du 9-10-61) ;
- la rate dure et grosse (4 travers de doigt) ;
- le foie est très dur (2 ou 3 travers de doigt) et il existe un peu d'ascite. Le malade ayant un ictère avec bilirubinémie directe, on craint une défaillance hépatique ;
- douleur para-ombilicale gauche (adénopathies ?).

Le 17-10-61 : torpeur, température, cachexie, prothrombine à 55 %. Le malade est emmené mourant.

Hodgkin - Agranulocytose à la Caryolysine.

Jean G..., 33 ans, cultivateur.

Hodgkin découvert le 10 juillet 1961. En raison de l'intensité des signes, le malade est mis à la *Caryolysine* (28 mg). Effet spectaculaire. Excellent état général. Apyrexie. Aucun signe hémorragique ou infectieux. Mais strictement aleucique.

Le malade est alors mis à 10 A.D.N., 6 Leuco 4 et 10 cortancyl.

A son entrée dans le service du Professeur Croizat (5-8-61) on apprend que du fait d'une erreur du personnel de la clinique, le malade avait reçu 150 mg de caryolysine, ce qui explique l'aplasie médullaire complète actuelle :

Numération globulaire : G.R. 4.500.000		
	G.B.	400
Hémoglobine : 80 %		Valeur globulaire : 0,90
Formule leucocytaire :		
Polynucléaires	neutrophiles	1
	éosinophiles	—
	basophiles	—
Leucocytes		1
Moyens mononucléaires		2
Grands mononucléaires		1
Plaquettes	5.000	

Malgré la thérapeutique active (transfusion de sang médullaire riche en moyenne de 25.000 G.B.) le malade meurt le 5 août 1961.

Pancytopenie au sédantoinal.

André D..., 52 ans.

Comitialité attestée en 1950. Pas de crise de 1950 à 1958. Nouvelle crise en avril 1958. Un traitement est alors institué à base de *Sédantoinal* et de quantités importantes de barbituriques. Des examens de sang sont pratiqués régulièrement et montrent une anémie importante pour laquelle le malade ne semble pas avoir reçu de traitement.

Le 5 mai 1961 il entre dans le service du Professeur Croizat pour pancytopenie et ictère avec un état confusionnel. L'héogramme montre :

Globules rouges : 1.810.000

Globules blancs : 1.000 avec 13 % de polyn.

Plaquettes : 49.000

On pose alors le diagnostic de pancytopenie d'origine toxique à un dérivé de l'hydantoïne pris en même temps que de grosses doses de barbituriques depuis deux ans.

Le myélogramme montre une moelle très ferriprive avec des G.R. nucléés assez pathologiques.

La transfusion et la corticothérapie entraînent une légère amélioration sans aggravation de la comitialité. Mais rechute de la pancytopenie et ictère foncé probablement hépatique.

Le malade est alors traité par : perfusion, solumédrol, phénobarbital, glutamag IV, arginine, sérum glucosé puis extraits de foie Rolland et hépagyl per os.

L'amélioration obtenue permet au malade, à qui on conseille de n'utiliser que le gardénal, de sortir le 5 juillet 1961. L'examen de sang montre alors :

Globules rouges :	3.500.000
Globules blancs :	5.800 dont 58 % de polyn.
Plaquettes :	100.000

Aplasie à la tridione.

Hortense B..., 9 ans.

Adressée par le centre hospitalier du Puy pour épistaxis et purpura ecchymotique. Aucun antécédent de maladie nerveuse, mentale ni autre mais comitialité sévère à l'âge de un an avec troubles importants. A 16 mois (octobre 1953) un traitement est institué associant Alepsal, Epiclase et Largaetil qui entraîne une amélioration de l'état comitial.

Depuis 1958, elle est soignée par les *Diones* et surveillée régulièrement au point de vue hématologique. Elle prend 3 tridiones par jour (1 matin, 1 midi, 1 soir).

A l'entrée dans le service du Professeur Croizat, le 14 avril 1961 : épistaxis et purpura sans splénomégalie, sans signe de leucose aiguë au moins dans le sang périphérique.

Le 15 avril 1961, l'examen du sang montre :

Globules rouges :	2.140.000
Globules blancs :	2.200 dont 5 % de polyn.
Plaquettes :	2.000

Ce tableau de leucopénie avec thrombopénie n'est pas amélioré par l'arrêt des diones et les transfusions. Durant son séjour, la malade a présenté trois nouvelles crises convulsives généralisées (le 16-4-61 et dans la nuit du 20 au 21-4-61). Malgré le traitement mis en œuvre, leucopénie et thrombopénie restent sans amélioration.

Le 21-4-61 :

Globules rouges :	3.310.000
Globules blancs :	600 pourcentage des P.N. nul
Plaquettes :	64.000

Le 24-4-61 :

Globules rouges : 4.060.000

Globules blancs : 800

Plaquettes : 2.000

Le myélogramme montre un étalement pauvre uniquement lymphoplasmocytaire.

Le L.C.R. est eau de roche.

La famille emmène l'enfant mourant le 26 avril 1961.

Bacillose pulmonaire - Thrombopénie au Rimifon

Purification D..., 33 ans.

Début 1959 : découverte d'une tuberculose pulmonaire bilatérale ulcéro-nodulaire. Traitée par P.A.S. per os, streptomycine et I.N.H. La malade n'avait jamais présenté jusqu'alors de trouble de la crase sanguine quand, en juillet 1959, apparaissent des hématomes aux points d'injection, des ecchymoses importantes au moindre choc et même des ecchymoses spontanées — des pété- chies au moindre grattage — enfin, les dernières règles ont été plus abondantes que d'habitude. Cette malade est adressée par le sanatorium d'Hauteville pour ce syndrome hémorragique le 24-9-1962.

A l'entrée : quelques pété- chies sur le cou, la face antérieure du thorax, des hématomes sur les membres inférieurs et aux fesses. Signe du lacet : + + + ; T.S. : 5' 30".

Le 25-9-59 :

Globules rouges : 3.660.000

Globules blancs : 5.400 dont 44 % de P.N. et
6 % éosinophiles

Plaquettes : 3.000

On rattache cette thrombopénie manifestement acquise au traitement antibacillaire en incriminant l'I.N.H. d'autant plus que le médecin d'Hauteville a vu d'autres cas semblables.

Le 29-9-59 : le myélogramme montre un nombre normal de mégacaryocytes. Il n'existe pas de blocage évolutif, mais de nombreuses formations plaquettaires intracytoplasmiques.

A partir du 30-9-59, on prescrit 3 comprimés de Rutascol. Le 6-10-59 on donne 8 comprimés de cortancyl, 2 comprimés de Potassium et Streptomycine. Sous l'effet de ce traitement par le cortancyl les plaquettes remontent :

12-10-59 : 206.000 plaquettes

15-10-59 : 276.000 plaquettes

17-10-59 : 256.000 plaquettes

Le 22 octobre, la malade sort avec :

6 cortancyl à prendre pendant 10 jours ;

puis 4 cortancyl à prendre pendant 20 jours.

On continue l'INH et la streptomycine à raison de 1 g tous les 2 jours. La malade est revue en consultation le 17-12-59. Les plaquettes sont alors à 132.000. On continue donc le cortancyl (2 comprimés/j pendant 3 semaines) en se couvrant au point de vue tuberculose par INH et streptomycine.

Consultation du 12-1-60 :

Globules rouges : 5.030.000
Globules blancs : 9.800 dont 52 % P.N.
Plaquettes : 87.000
Lacét : +++
Quelques ecchymoses de la taille

On prescrit 1 cortancyl par jour jusqu'en mars 60. Nouveau séjour du 15-2-60 au 23-2-60. La malade est revenue parce que les ecchymoses apparaissent toujours de façon diffuse et spontanée. Lacét + + +. L'INH est suspendu depuis 2 mois.

Le 16-2-60 :

Globules rouges : 4.300.000
Globules blancs : 6.000 dont 57 % P.N.
Plaquettes : 138.000

Le 23-2-60 : Plaquettes : 81.000

On estime nécessaire de continuer le cortancyl chez cette tuberculeuse dont les lésions pulmonaires sont entièrement stabilisées, malgré le faciès lunaire qu'elle présente et quelques autres signes de rétention sodée.

Purpura au sédormid

Jeanne P..., 54 ans, ouvrière.

Antécédents : rhumatisme de la hanche en 1957 ; ménopausée depuis 2 ans.

Depuis 1957, constate des ecchymoses qui apparaissent spontanément, mais qui ne l'inquiètent pas. Fin janvier 1958, apparition d'un purpura des membres inférieurs évoluant par poussées, accompagné de gingivorragies et de purpura au niveau de la langue. La malade est sujette aux insomnies pour lesquelles elle prend aspirine et *Sedormid*.

A l'entrée (18-2-58) : purpura sous forme de pétéchies sur les deux membres inférieurs avec ecchymoses importantes non douloureuses. Petites taches purpuriques au niveau de la langue et des gencives. La rate n'est pas perçue.

L'examen hématologique confirme l'atteinte isolée de la lignée plaquettaire :

Le 19-2-58 :

Globules rouges : 4.420.000
Globules blancs : 7.000 dont 65 % de P.N.
Plaquettes : 20.000

Traitement institué : 6 comprimés par jour de cortancyl.

Le 27-2-58 : 488.000 plaquettes.

On notera que la malade a continué à prendre du sédormid, malgré le purpura, et que chaque prise a déclenché une nouvelle poussée.

Thrombopénie probablement acquise : préludine

Mme M..., 28 ans, sans profession.

Antécédents de tuberculose ganglionnaire et reviviscence de ces adénopathies en 1959, traitées au Rimifon pendant un mois. Antécédents gynécologiques importants : 3 fausses couches avec hémorragies importantes.

En 1960 : Hémorragies buccales, gingivales et nasales.

Le 10 janvier 1961 : apparition d'adénopathies cervicales douloureuses accompagnées de métrorragies ayant nécessité une transfusion à l'hôpital de Vienne.

La malade est alors envoyée dans le service du Professeur Croizat le 29-1-61 :

N. F. :

Globules rouges : 3.720.000

Globules blancs : 5.800 dont 60 % de P.N.

Plaquettes : 100.000

Cette association de purpura et de ménométrorragies semble être apparue après un traitement amaigrissant : *Préludine*.

L'origine médicamenteuse de cette thrombopénie est confirmée par sa fugacité.

Le 4-2-61 :

Globules rouges : 3.250.000

Globules blancs : 6.600 dont 68 % de P.N.

Plaquettes : 181.000

La malade sort le 10-2-62 avec, pour traitement, 6 comprimés de Rimifon et 6 d'érythroton par jour. Si les plaquettes restent basses on y adjoindra du cortancyl.

On ignore le devenir de cette malade depuis le 16 février 1961.

Thrombopénie après mérinax

Léa J..., 37 ans, sans profession.

Sans antécédent pathologique, particulièrement au point de vue hématologique.

Le 16 janvier 1963 se réveille avec un petit caillot de sang dans la gorge et une épistaxis assez importante. Son médecin lui prescrit des coagulants locaux et généraux qui stoppent l'hémorragie. La découverte de taches purpuriques fait pratiquer une N. F.

Globules rouges : 4.400.000

Globules blancs : 10.000 dont 83 % de P.N.

Plaquettes : moins de 10.000 par mm³

T.S. : 8 minutes

T.C. : 12 minutes

La malade est alors adressée dans le service.

A l'entrée : apyrexie, bon état général. V.S. 10 %. T.A. : 14/9 ; taches purpuriques disséminées sur les deux membres inférieurs, les deux membres supérieurs et les épaules, ainsi que le pilier de l'amygdale D. Sur la face antérieure du tibia D ecchymose de la taille d'une pièce de 5 francs, ainsi que sur le dos de la main G. Pas de splénomégalie.

La malade est un peu fatiguée depuis son dernier accouchement, il y a 14 mois. Elle prend du *Merinax* depuis deux mois. Au total 13 comprimés. La dernière prise remonte au 15 ou au 16 janvier 1963.

N. F. du 19-1-63 :

Globules rouges : 4.050.000

Globules blancs : 4.400 dont 46 % de P.N.

Plaquettes : 92.000

Le 21-1-63 : plaquettes 80.000. On est obligé d'admettre un phénomène de sensibilisation car la malade qui a pris, le 24 au soir, un comprimé de mérinax a présenté 14 heures après cette absorption une éruption purpurique des membres inférieurs, de la langue, de la cavité buccale, ainsi qu'au niveau des épaules. Les épistaxis avaient repris beaucoup plus rapidement : 6 heures environ après la prise du médicament.

La numération des plaquettes faite le 25 au matin a objectivé un effondrement à 2.000. A noter aussi que le myélogramme est perturbé avec 9 % de myéloblastes. Lymphocytose.

Le 23-1-63 : le myélogramme montre une moelle assez riche, plasmocytose très marquée par endroits. Représentation mégacaryocytaire apparemment normale. Par endroits dominante lympho-réticulaire avec d'assez nombreux myéloblastes et quelques éléments lymphoblastiques.

On est donc frappé par l'aspect très différent des deux formules faites à 48 heures d'intervalle, ce qui, éventuellement, pourrait faire discuter une atteinte immunitaire plus large que les plaquettes.

Traitement : corticothérapie et propiocrine ; suppression complète des autres médications.

Syphilis nerveuse. — Hypoplasie médullaire post-arsenicale (Stovarsol).

Henriette J..., 47 ans.

Depuis l'âge de 30 ans, épisodes de cholécystite catarrhale. En 1950, elle se plaint de fatigue intense accompagnée de céphalées permanentes en casque, de raideur de la nuque et de troubles psychiques. Plusieurs électrochocs sont pratiqués. Après examen du L. C. R., on diagnostique une spécificité méningée. La malade reçoit alors en deux ans 3 séries de 40 injections de *Stovarsol* qui est parfaitement supporté.

En janvier 1952, au cours d'une cure de stovarsol : asthénie, pâleur, dyspnée, palpitations. Hospitalisée à Chalons-sur-Saône, la malade reçoit, sans succès, vitamine B 12, acide folique, fer et 9 transfusions. L'examen du sang montre alors :

Globules rouges : 1.340.000

Globules blancs : 1.500

Plaquettes : 13.000

La moelle est désertique.

La malade est alors adressée, le 24 mars 1952, dans le service du Professeur Croizat et du Docteur Revol.

A l'entrée : asthénie, pâleur, anorexie, paresthésies à types de crampes douloureuses des membres inférieurs (épistaxis, état psychique particulier avec euphorie et troubles de la mémoire). L'examen du sang montre :

Globules rouges : 750.000

Globules blancs : 6.000 dont 60 % de polyn.

Le B.W. est nettement positif.

Traitement institué : perfusions : 500 cc tous les 4 jours jusqu'au 9 avril. Lobamine IV ; hépagyl I.M. ; hémédomine et thy-monucléates (1 injection matin et soir) sont un échec.

Examen de sang du 10 mai 1952 :

Globules rouges : 1.650.000

Globules blancs : 5.000 dont 45 % de polyn.

Le 14 mai, on reprend les transfusions (du 14 au 29 mai : 5 transfusions de 500 cc de sang) et on essaye un traitement spécifique par la pénicilline à doses progressives.

Le 31 mai, la malade est mise à 4 comprimés par jour de Folidine. La pénicilline est arrêtée (14 millions d'unités).

Le myélogramme du 24 juillet 1952 montre une moelle en reviviscence. Les G.R. sont à 3.570.000, les G.B. à 4.800 dont 62 % de polynucléaires.

La malade sort ce jour.

II. — ETUDE SYNTHETIQUE DE CES DOCUMENTS

A. — *Benzolisme.*

On a classé les 14 observations relatives au benzol en :

- leucémies : 4 cas ;
- pancytopénies : 4 cas, dont :
 - 1 association avec sédantoïnal,
 - 1 association avec chloramphénicol.

Formes diverses où l'atteinte porte sur une seule lignée :

- leuconeutropénie : 4 cas ;
- thrombopénie : 1 cas ;
- forme hémogénique : 1 cas.

Il apparaît ainsi que l'intoxication se révèle avec une fréquence égale, soit par une leucémie, soit par une pancytopénie, soit encore sous la forme d'une leucopénie.

On sait avec certitude qu'il y a eu décès dans :

- 2 cas de leucémie ;
- 1 syndrome hémogénique.

On ignore encore le devenir des malades dans :

- 2 cas de leucémie ;
- les pancytopénies ;
- les leucopénies.

On trouve 2 cas de benzo'isme en 1958, 1 cas en 1959, 2 cas en 1960, 2 en 1961 et 1 en 1962.

Les Professions :

Les peintres au pistolet et les ouvriers utilisant du benzol ou des hydrocarbures benzéniques sont les plus touchés par le benzolisme.

- | | |
|------------------------|--------|
| Peinture au pistolet : | 5 cas, |
| ouvriers : | 8 cas, |
| imprimeurs : | 1 cas. |

— Le temps d'exposition au risque est difficile à apprécier car très peu d'ouvriers travaillent constamment dans le même emploi. Certains sont changés d'atelier puis replacés dans l'atelier initial au bout d'un certain temps d'éviction. D'autres ne sont au contact du toxique que quelques heures par jour. Il est

encore très difficile d'apprécier le temps d'exposition au toxique, pour tel garagiste. Tout au plus, sur cette étude peut-on dire que le temps d'exposition *moyen* est de 6 à 7 ans mais la fréquence est toutefois plus grande entre 1 et 7 ans (8 cas).

Pour les leucémies on trouve : 10 ans, 3 ans, 1 an, 4 mois.

Pour les pancytopenies : 7 ans, 2 ans, 2 cas où la durée du travail au risque n'est pas précisée.

Pour les leucopénies : 15 ans, 6 ans, 1 cas non précisé.

Pour le purpura thrombocytopénique : 1 an.

Pour le syndrome hémogénique : 13 ans.

— Les *Antécédents* enfin ne semblent pas intervenir dans l'apparition de l'hémopathie.

— Les *Hommes* sont le plus souvent atteints. Une seule femme dont on ignore officiellement le devenir, atteinte de leucémie. Mais ici, on ignore le pourcentage des femmes travaillant au contact du benzol et l'on ne peut pas aller jusqu'à conclure à une hypersensibilité du sexe masculin.

L'Age.

Les leucémies sont échelonnées de 28 à 47 ans (28, 34, 36, 47).

Les pancytopenies de 27 à 66 ans mais avec 2 clochers (27 et 29, 57 et 66).

Les formes diverses de 19 à 52 ans :

Leucopénies : 19, 35, 51, 52 ans ;

Thrombopénie : 38 ans ;

Syndrome hémogénique : 47 ans.

Chez les 3 hommes atteints de leucémie, la durée d'exposition n'a pas excédé 3 ans (ces 3 leucémies sont survenues avant 30 ans).

La femme âgée de 47 ans semble avoir été exposée plus longtemps : 10 ans environ.

En ce qui concerne les pancytopenies :

— chez un homme de 29 ans, on relève en plus de l'intoxication (durée de l'exposition : 7 ans), la prise de Sédan-toïnal ;

— chez celui de 57 ans, il y a, en plus, l'absorption de chloramphénicol.

Les pancytopenies semblent donc survenir à partir de la trentaine environ.

— Diagnostic hématologique médico-légal :

a) Formes leucémiques.

· Jeanne P... : dans le sang on note une anémie à 1.290.000 54.400 G.B. Pas de renseignement sur la moelle.

— Louis B... : dans le sang, anémie à 2.770.000 G.B. à 429.800. Pas de renseignement sur la moelle.

· Auguste D... : forme myéloblastique, anémie à 2.080.000, thrombocytopénie à 10.000, leucocytose à 20.000 avec 96 % de leucoblastes. La moelle renferme 25 % de paramyéloblastes.

· Jean B... : découverte, lors d'un examen systématique, d'une leucémie myéloïde, 180.000 G.B., 24 % de myélocytes. La moelle est très riche et confirme le diagnostic.

b) Les pancytopénies

	G. R.	G. B.	Plaquettes	Moëlle
Allaoud G...	3.110.000	2.600	24.000	Erythroblastose
Jean R...	2.470.000	2.800	62.000	Déserte
Jules P...	2.040.000	1.400	64.000	?
Albert F...	3.700.000	1.120	Très diminuées	Agranulocytose

Du point de vue médico-légal des examens hématologiques doivent être pratiqués systématiquement. Mais la découverte d'une formule anormale doit entraîner la répétition des examens avant de se prononcer sur l'avenir professionnel du malade.

TABLEAU RECA

	AGE SEXE	Durée de l'expo- sition	NUMERATION GLOBUL	
			G.R.	G.B.
BENZOL et Hydrocarbures benzéniques	47 F	10 ans	1.290.000	54.
	34 H	1 an	2.770.000	429.
	28 H	3 ans	2.080.000	20.
	52 H	15 ans	4.080.000	5.
	19 H		5.100.000	5.
	35 H	5 ans	4.520.000	4.
	57 H	2 ans	3.300.000	
	27 H		3.110.000	2.
	38 H	1 an	4.720.000	6.
	47 H	13 ans	4.805.000	7.
Vernis ou benzol	66 H		2.040.000	1.
	51 H	6 ans	3.320.000	5.
Xylène	29 H	7 ans	2.470.000	28.
Toluène	36 H	4 mois	3.800.000	180.
Trichlo- réthylène + soude caustique	66 H	9 mois	4.850.000	9.
Plomb	52 H	30 ans	3.600.000	6.

- PRODUITS INDUSTRIELS

LE SANGUINE		MOELLE	DIAGNOSTIC	EVOLUTION
%	Plaquette			
			Myélose benzolique	
	196.000		Leucose myéloïde	
		Aplasie	Leucose aiguë	Décès
	200.000		Leuconeutropénie	
	143.000		" "	
			" "	
Diminuées		Agranulocytose	Pancytopenie	Bonne
	24.000	Riche	" "	
Diminuées		Aplasie	Purpura thrombocytopénique	
	200.000		Syndrome hémogénique	Décès
	64.000		Pancytopenie	
			Neutropénie	
	62.000	Aplasie	Pancytopenie	
Normales		Riche	Leucémie myéloïde	Décès
	205.000	Aplasie	Neutropénie avec hyperleucytose	
			Anémie disorète	Bonne

B) Chloramphenicol

On relève dans la littérature 65 observations d'accidents aplastiques au chloramphénicol. En ce qui nous concerne on peut présenter 10 cas où la responsabilité du toxique est certaine.

1. Les accidents sont plus fréquents chez la femme que chez l'homme :

9 pour les femmes,
1 cas chez l'homme.

On les rencontre à tous les âges, surtout entre 25 et 40 ans.

Dans 7 cas on ne relève aucun antécédent pathologique.

Dans 3 cas il s'agit d'un terrain allergique (Mme B..., Mme R..., Mme B...).

1 cas d'association avec le Benzol : M. F..., 57 ans, traité pour agranulocytose au benzol. On utilise chez lui la tifomycine (doses non précisées) pour faire tomber la fièvre.

Dans 2 cas seulement on trouve un passé pathologique (Mme Bro... et Mme Ble...).

2. Syndromes ayant conduit à la prise de chloramphénicol.

a) causes uro-génitales : 7 cas, tous chez les femmes, le plus souvent pour des phénomènes de cystite.

Sur ces 7 femmes : 3 terrains allergiques.

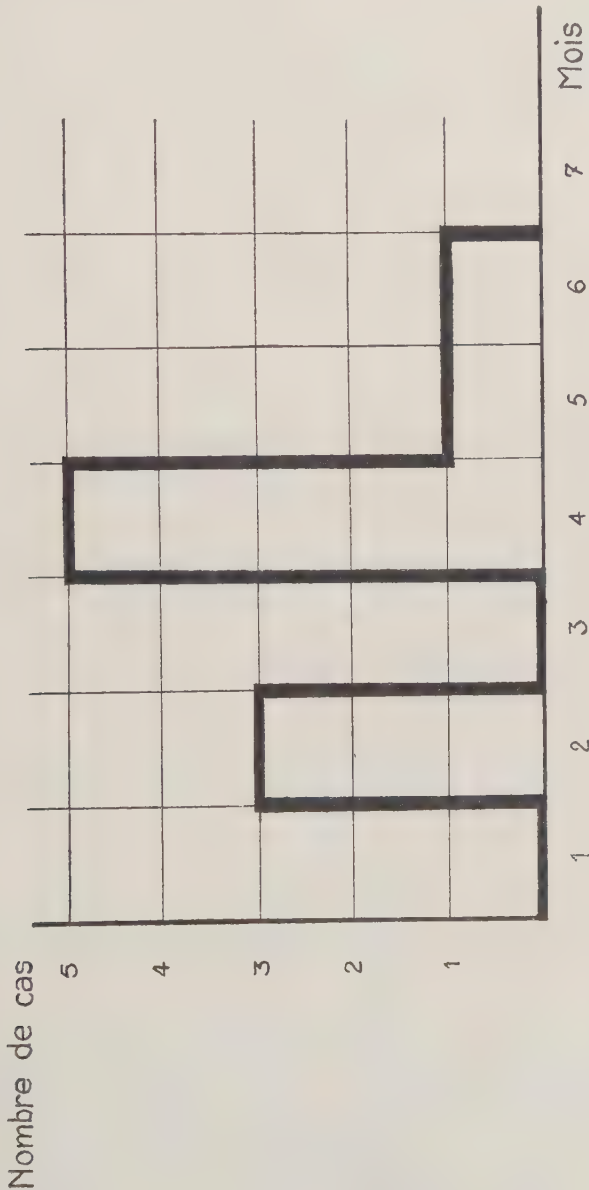
b) syndrome hépato-biliaire : 1 cas chez un homme de 65 ans, sans antécédent.

c) sphère O.R.L. - ophtalmologie : 1 cas (Mme B...).

d) dans un seul cas (Mme B...) on ignore les raisons qui ont conduit le malade à prendre du chloramphénicol

3. Délai d'apparition des troubles.

Il n'excède jamais 6 mois avec un maximum de fréquence autour de 4 mois.



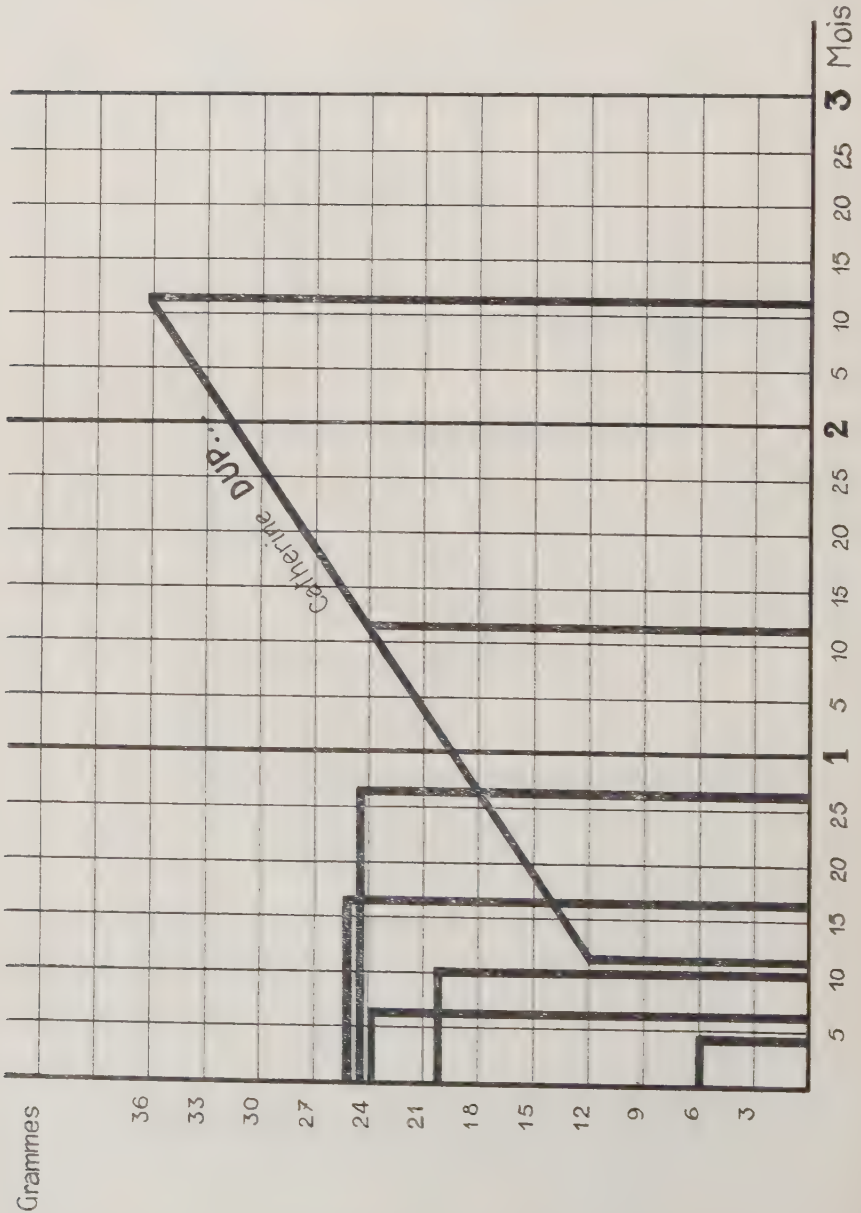
4. Importance de la posologie.

- a) dans 7 cas la posologie totale est connue : les accidents sont apparus pour des prises d'environ 25 grammes.

Dans 1 seul cas, la dose totale est de 36 grammes mais elle est répartie sur 3 mois alors que dans 6 autres cas elle n'avait pas dépassé 1 mois.

Une seule fois (M. P...) le malade avait déjà utilisé du chloramphénicol auparavant.

Dans 1 cas (Mme B...) la posologie, bien que non précisée, n'en est pas moins élevée.



- b) Dans les 3 autres cas (Mme Bar..., Mme Ble..., Mme Sar...) on ignore complètement la posologie. Mme Bar... avait déjà utilisé la Tifomycine antérieurement, de même que Mme Sar... (1 g lors de la dernière prise). Quant à Mme Ble..., la posologie, bien que répartie sur plusieurs mois, semble avoir été assez élevée.

5. Hématologie.

- a) forme à évolution favorable :

Mme Marie Rel... Le terrain allergique est certain. Légère anémie à 3.890.000.

Neutropénie : 20 % seulement de P.N.

Les plaquettes sont normales.

Ici la cytopénie est dissociée. Une seule lignée est atteinte.

La moelle est riche.

- b) Formes graves :

8 cas d'aplasie médullaire.

1 cas a fait discuter une réticulose maligne : Mme Dup...

Dans le sang périphérique :

— l'anémie est intense : inférieure à 3.000.000 dans 7 cas ;

— la leuco-neutropénie est constante sauf dans 1 cas (Mme Cou...) :

4.800 G.B. dont 3 % P.N.

— la thrombopénie est de règle.

L'intoxication par le chloramphénicol se révèle donc au point du vue hématologique sous la forme d'une insuffisance médullaire grave avec pancytopénie dans le sang périphérique et aplasie médullaire.

Dans 9 cas sur 10 l'évolution s'est terminée par la mort.

Du point de vue clinique, le début de l'intoxication est marquée :

— le plus souvent par une anémie et des hémorragies ;

— parfois par des phénomènes infectieux banaux ;

— rarement découverte d'examen systématique pratiqué devant une pâleur.

Si l'on compte la durée de survie des malades à partir de ce mode de début, on constate que dans la majorité des cas l'évolution est courte : 1, 2, parfois 6 mois (M. Pol...). Dans un cas l'évolution a été foudroyante (Mme Cou...).

L'évolution a été fatale dans 9 cas sur 10 bien que les doses administrées n'avaient pas été excessives : le plus souvent elles étaient de 1 à 2 g par jour alors qu'on peut monter jusqu'à 4 g, selon les affections en cause.

Dans aucun cas on ne relève d'accident survenu au cours du traitement anti-typhoïdique. Il apparaît donc que :

- a) les indications du chloramphénicol doivent être bien précisées et dépendre de la gravité de l'affection. Avant tout traitement il conviendra de rechercher une note allergique chez le malade à traiter.
- b) la posologie ne doit être ni excessive, ni trop faible et prolongée.
- c) enfin, il conviendra d'éviter les associations de médicaments toxiques pour le sang :
chloramphénicol + hydantoïdes, par exemple ;
ou de prescrire, sauf indication, majeure, du chloramphénicol chez un sujet travaillant au contact du benzol et exposé déjà du fait de sa profession à des risques sanguins.

Age Sexe	DOSES (gr) pr jr total		Délai d'appari- tion des troubles (mois)	NUMERATION GLOBULAIRE - FORMULE SANGUINE			MOELLE	EVOLUTION
				G. R.	G. B.	PN %		
44 F			5	1.750.000	2.000		Aplasie	
38 F	1,5	6	2	2.960.000	1.000	0	Aplasie	Décès - 3 mois après
65 F	1,5	25,5	2	2.830.000	2.800	18	Aplasie	Décès - 6 mois après
26 F	4	24	2	2.770.000	1.200		Agranulocytose	Décès - 1 mois après
38 F	2	20	4	3.890.000	4.800	20	Agranulocytose	Favorable
32 F		23	4	2.500.000	1.400		Aplasie	
33 F	Importante		4	3.430.000	1.600	3	Aplasie	Décès - 3 mois après
63 F	Minimes		6	2.760.000	2.600		Aplasie	Décès - 5 mois après
51 F		4	4	3.100.000	4.800	3	Aplasie	Décès - 1 mois après
29 F	1	36	4	2.600.000	3.000	27	Aplasie	Décès - 1 mois après

C) Pyramidon et dérivés

Madison et Squier publièrent, il y a une vingtaine d'années, le premier cas d'intoxication sanguine par le *pyramidon*.

On a pu réunir 3 observations au cours de ces deux dernières années :

1 relative au Pyramidon,

2 relatives à son dérivé : l'Optalidon.

Il s'agit de 3 femmes respectivement âgées de 45, 51 et 53 ans.

Au point de vue hématologique :

Globules rouges :

1 seule anémie discrète à 3.970.000 chez Mme T... qui prend, depuis 12 ans, 3 optalidon par jour mais, dans ce cas, peuvent intervenir également les sels d'or et la tifo-mycine dont la posologie n'est pas précisée.

Lignée blanche :

Dans les 3 observations on trouve une leuconeutropénie assez importante. Les plaquettes sont normales.

Dans 2 cas on retrouve une agranulocytose.

Dans ces 3 cas il s'agit d'une absorption au long cours.

Bien qu'il s'agisse d'administration prolongée ou fréquemment répétée, l'évolution a été favorable chez ces 3 malades.

Enfin, dans ces trois cas, on est en présence d'un terrain allergique.

Age	Perturbations hématologiques				Moelle	Evo- lution
	G. R.	G. B	P.N.	% Plaquettes		
F 45	4.770.000	1.600	0	295.000	Agranulo- cytose	Bonne
F 51	3.970.000	1.200	13	—		Bonne
F 53	4.340.000	2.800	45	normale	Agranulo- cytose	Bonne

D) Observations diverses : 14

Sels d'Or	1 cas
Rayons X	2
Rayons X + purinéthol	1
Anticomitiaux	2
Misulban	1
Caryolysine	1
Frénantol	1
	association avec Aspirine ?
I.N.H.	1
Sédormid	1
Préludine	1
Mérinax	1
Stovarsol	1

La prescription du médicament est absolument justifiée dans 9 cas. Dans 2 cas les malades étaient exposés de par leur profession.

Dans 75 % des cas, on trouve un passé pathologique. Le mode de début de la maladie se révèle le plus souvent par des hémorragies à quelque niveau que ce soit. Plus rarement, ce sont des signes infectieux (température, angine) qui attirent l'attention et font pratiquer un hémogramme.

Sur ces 14 observation, on relève :

— 2 cas d'agranulocytose :

Frénantol
Caryolysine

— 7 cas d'aplasie médullaire :

Sels d'Or
Misulban
R X et purinéthol
Anticomitiaux
Stovarsol

— dans 1 cas il n'y a pas de blocage évolutif : I N H ;

— dans 4 cas on ne possède aucun renseignement sur l'état de la moelle : R X, Sédormid, Préludine, Mérinax.

Dans 60 % des cas il y a donc un retentissement médullaire.

Sang périphérique :

— 5 cas de pancytopénie :

Sels d'Or

Misulban

Hydantoïnes

Tridione

Stovarsol

— 1 cas de bicytopénie :

R X + purinéthol

— 1 cas de leuco-neutropénie :

R X

— 1 cas d'anémie isolée :

R X

— 1 neutropénie isolée :

Frénantol

— 4 cas de thrombopénie franche :

I N H

Sédormid

Préludine

Mérinax.

Dans 11 observations on observe une atteinte de la lignée plaquettaire, isolée ou associée.

Sur ces 14 observations, l'hémopathie se manifeste donc le plus souvent par une pancytopénie et par une aplasie médullaire.

TABLEAU SYNOPTIQUE

TOXIQUE en CAUSE	ANEMIE	GLOBULES BLANCS		LEUCÉMIES		Thrombo pénie	Pancyto pénie	Agranu locyto se	Aplasie médullai- re
		Leucopé nie	Neutro pénie	Hyélof- de	Lymphof- de				
Frénantol			1				1	1	1
Sels d'Or							1	1	1
Misulban								1	1
Rayons X	1	1				1		1	1
R X et purinéthol	1						1		1
Caryolypsine							1		1
Sécanthofnal							1		1
Tridione							9	2	7
Chloramphénicol									
I N H						1			
Sédormid						1			
Préludine						1			
Mérinax						1			
Stovarsol							1	1	1
Produits Infectieux			1	2		1	2	1	2
					1		1		
	1		1					1	
Pyramidon		1	1					1	
Optalidon	1	2	2					1	
Totaux :	4	4	7	3		1	18	7	16

CHAPITRE III

DISCUSSION GENERALE

A) La toxicité et ses mécanismes

Nombreuses sont les substances pouvant être à l'origine d'une hémopathie :

- ou la médication en cause donne lieu, chez un sujet sensibilisé, à la formation de leuco-agglutinine, ex. : agranulocytose après *amidopyrine*;
- ou bien c'est un radical déterminé qui est responsable de l'hémopathie, ex. : *chloramphénicol*, *benzol* ;
- le rôle du métabolisme n'est pas à négliger non plus : la toxicité du *pyramidon* est fonction du métabolisme intermédiaire que subit ce corps dans l'organisme avant d'être éliminé ;
- souvent on ignore par quels mécanismes l'absorption de tel ou tel médicament a entraîné des manifestations sanguines inhabituelles.

Les mécanismes des hémopathies toxiques sont donc variables. Il en est de même des manifestations cliniques considérées sous l'angle hématologique.

B) Les manifestations hématologiques

On a remarqué que souvent les hémorragies sont un signe d'appel. Elles s'accompagnent le plus souvent de purpura. Ces

hémorragies se présentent sous divers modes et au niveau des organes les plus variés.

Mais le purpura peut être isolé. Il s'agit fréquemment d'un purpura thrombopénique s'accompagnant d'une moelle pauvre,

ex. : *sels d'or, pyramidon*.

L'anémie se rencontre assez souvent isolée ou associée. Enfin, l'examen du sang révèle aussi parfois une leucopénie avec ou sans neutropénie et une agranulocytose, pure ou pancytopénique, avec moelle désertique.

Quoi qu'il en soit, sauf dans le cas d'examens systématiques faits dans le cadre de la médecine du travail, c'est pour un symptôme clinique défini, l'hémorragie par exemple, qu'on est amené à pratiquer une numération formule.

Cet examen hématologique montre :

- dans 42 % des cas une pancytopénie et le médullogramme révèle parallèlement une aplasie médullaire (37 % des cas);
- dans 17 % des cas, une agranulocytose isolée ou pancytopénique (ex. : chloramphénicol);
- dans 17 % des cas, une neutropénie, associée une fois sur 10 à une leucopénie ;
- les anémies isolées se rencontrent rarement, moins de 10 % des cas.

Lorsqu'un malade rentre donc dans tel service d'hématologie avec sa formule sanguine perturbée, une fois éliminées les diverses étiologies qui pourraient en être à l'origine, on recherchera systématiquement une cause toxique, étant donné que pratiquement toute médication peut être néfaste *a priori* pour la lignée sanguine.

C'est le cas devant une *pancytopénie*, par exemple. Tel corps est réputé pour sa nocivité sur le sang. Lorsqu'il se trouvera à l'état pur, le public s'en méfiera peut-être. Mais lorsqu'il entrera dans la composition de tel médicament, dans une préparation dont le malade ignore pratiquement toujours sa composition : le malade ne pensera pas à mentionner cette absorption. Il est très difficile d'obtenir du malade le nom du médicament qu'il a pris ou alors il lui paraît tellement anodin (ex. *l'aspirine*), qu'il oublie d'en faire mention. On voit donc les difficultés de l'interrogatoire. Mais il ne faut pas tomber dans

l'excès inverse, car, pressé de questions, le malade citera finalement le nom de telle ou telle spécialité. De même devant toute anomalie de la formule sanguine, il ne faut pas vouloir à tout prix la rattacher à la prise d'un toxique.

C) Problème médico-légal

Supposons le problème résolu : on a la certitude que le patient a absorbé un médicament connu pour sa nocivité sanguine ou qu'il a été en contact avec un produit toxique.

Le problème de la *réparation* se pose alors :

- a) dans certains cas c'est facile : pour les maladies professionnelles. Il suffit d'interroger le malade sur ses occupations présentes ou passées et de voir si elles figurent sur la liste des maladies professionnelles, ensuite de chercher si le trouble hématologique présenté par le malade se trouve sur le tableau correspondant à la dite maladie.

Le benzol est incriminé à coup sûr lorsque tel ouvrier travaillant à son contact présente une pancytopénie par exemple, ou une agranulocytose.

- b) dans tous les autres cas, c'est plus difficile, car il s'agit souvent de présomption. Parfois cependant on a la preuve formelle que le médicament est responsable de l'hémopathie. Comment la « réparer » dans ce cas ?

La responsabilité.

C'est précisément dans ces cas que l'on peut se demander si la responsabilité du médecin ne se trouve pas engagée :

- a-t-il fouillé les antécédents du malade ?
- l'affection en cause est-elle justiciable de l'emploi de tel médicament plutôt que de tel autre ?
- l'administration du médicament :
 - la posologie a-t-elle été respectée ?
 - la durée du traitement,
 - a-t-elle été isolée ou associée à une autre thérapeutique ?

Pour ne prendre qu'un exemple, celui du chloramphénicol :

- dans 3 cas on note un terrain allergique ou une sensibilisation par prise antérieure ;

- dans aucun des cas rapportés ici il n'a été administré dans son indication princeps. Dans bien des cas on aurait obtenu la guérison en employant un autre antibiotique qui ne s'est jamais révélé toxique pour le sang (utilisation de Tifomycine dans une pyrexie) ;
- la posologie ne semble avoir été excessive dans aucun cas ;
- une seule fois on note la prescription de tifomycine chez un sujet déjà soumis au risque sanguin provenant du benzol.

C'est pour une de ces raisons énumérées ci-dessus que récemment un médecin français s'est vu condamner : il s'agissait d'un « accident » au chloramphénicol.

Chaque jour voit naître un nouveau médicament : on parle d' « arsenal » thérapeutique en même temps que de « paix » thérapeutique. Il existe certes des accidents malheureux mais il faut reconnaître que bien souvent on connaît le risque qu'encourt le malade de par le produit qu'on lui administre et de par sa profession. Alors ?

« ... ne faire jamais de grands remèdes sans un extrême besoin. »

(LA ROCHEFOUCAULT.)

CONCLUSIONS

De très nombreux médicaments sont à l'origine de troubles de la crase sanguine.

Dans la population considérée (1.200 malades) on relève 43 observations avec un maximum de fréquence pour le chloramphénicol. La vie professionnelle joue un rôle aussi important avec le benzol qui est à l'origine de nombreuses hémopathies. A côté de ces grands chefs de file, beaucoup de produits se sont révélés toxiques pour l'individu et parmi eux certains des plus anodins à priori.

L'éventail thérapeutique est donc si vaste que devant de tels accidents, il ne peut qu'engager le Médecin à beaucoup de circonspection. Il importe d'utiliser les médications dangereuses dans leur indication princeps et de surveiller le malade en traitement en ayant eu bien soin auparavant de fouiller ses antécédents à la recherche d'une note allergique. En ce qui concerne les troubles sanguins en relation avec la profession, la législation actuelle et les examens médicaux répétés doivent entraîner une nette régression de ces accidents.

Vu, le Doyen :
A. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
P. CROIZAT.

Vu et permis d'imprimer :
LYON, le 7 juin 1963.

*Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université :*
P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBAHARY. — Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentel, Masson 1953.
- BENOIS. — Danger de certaines thérapeutiques. Intérêt du contrôle de la formule sanguine. *La Semaine des Hôpitaux - Thérapeutique* (juillet 1961), 37, n° 605, 607.
- BERNARD (J.). — Anémies, leucopénies, thrombopénies provoquées par les médicaments. Compte rendu de Cl. Latrille in *Concours Méd.* (mai 1962), 84, n° 21, 3263-32-64.
- BERNHEIM, LARBRE, GERMAIN. — Aplasie médullaire mortelle par le chloram-phénicol. *Lyon Méd.* (15 janvier 1961), CCV, n° 3, 115, 118.
- BOUSSER. — Indications et contre-indications de la corticothérapie en hématologie. *Revue du Praticien*. Tome X, n° 29, 3199.
- BOUSSER et COGUEL. — Statistiques d'un service d'hématologie parisien. Etude limitée de 1957 à 1961.
- BOUSSER et LAPLANCHE. — Purpura thrombopénique dû au *Sédormid*. *Bull. Méd.* 18, 15 sept. 1951, 411-413.
- CAVIGNEAUX, DELPLACE, CABASSON. — Les statistiques de la Sécurité Sociale concernant les affections sanguines d'origine professionnelle.
- CROIZAT, ROCHE, BIANCO. — Leucémie myéloïde chez un ouvrier exposé aux vapeurs de brai. Société de médecine du travail de Lyon. Séance médicale du 15-11-1952.
- DAVIS, LENNOX. — Effect of tridione on blood. *J. Pédiat.*, 1947, 31, 24.
- DELATTRE, VARLET. — Aplasie médullaire d'origine médicamenteuse. *Arch. Méd. d'Angers* (nov.-déc. 1960), 61, n° 6,409.

- DUCHESNAY (G.). — Le risque thérapeutique. G. Doin et Cie, Paris, 1954.
- GAULTIER et FOURNIER. — Hémopathies toxiques d'origine mixte ou incertaine. Maladies professionnelles ou intoxications médicamenteuses. *Am. Méd. Lég. Criminol. Fr.*, 1959, 39, n° 3, 309 in C.N.R.S. 1960, T. 21, n° 2, 2^e partie, p. 571.
- GOUDEMAND (M.). — Les accidents sanguins provoqués par les antibiotiques. *Le sang* (1953), 24, n° 6 552-569.
- HUGULEY, ERSLEV, BERGSAGEL. — Dyscrasies sanguines d'origine médicamenteuse. *J.A.M.A.* (8 juillet 1961), 177, n° 1, 23-26.
- HURIEZ. — Les accidents des médications chimiques et antibiotiques. *Actual. Pharmacol.*, 1950, 2, p. 81, Masson et Cie, édit.
- LABADIE. — L'interprétation statistique des tests hématologiques. Application au dépistage et à la prévention de maladies professionnelles. *A.M.P.*, n° 2, 1958, p. 148.
- LABRAM. — Le risque thérapeutique, pratique pédiatrique, risques particuliers de certains médicaments. *Le Concours Méd.*, (10 mars 1962), 84, n° 10, 1455, 1456.
- Les accidents sanguins d'origine médicamenteuse. *Le Concours Méd.* (21 juillet 1962), 84, n° 29, 4299-4301.
- Les accidents sanguins d'origine médicamenteuse. Caractères généraux et médicaments responsables. *Le Concours Méd.* (1^{er} sept. 1962), 84, n° 35, 4615-4618.
- LANE. — Modifications du sang dans les maladies professionnelles. *Brit. J. of Ind. Med.*, 1952, 9, n° 4, p. 245.
- LEVRAT et LAMBERT. — Accidents des anti-rhumatisants et anti-névralgiques. *La Revue du Praticien*, XI, 22, p. 21-69-1961.
- MALLEIN-COUTHON. — Contribution à l'étude de l'hématologie du benzolisme. Clinique. Prévention. Thèse 1956.
- MICHAUX. — Le sang dans les intoxications professionnelles in *A.M.P.*, 1949, T. 1, p. 75.
- PLAUCHU, DALMAIS, LACHÎÈZE-REY. — Agranulocytose aiguë mortelle apparue à la fin d'un traitement au chloramphénicol. *Lyon Méd.* (8 janvier 1961), CCV, n° 2, 67-76.
- REVOL, PLAUCHU, DALMAIS, LACHÎÈZE-REY et LAFAY. — Contribution à l'étude des aplasies médullaires au chloramphénicol. *Le Journal de Médecine de Lyon*, 5 juillet 1962, p. 1121.

- REVOL, CROIZAT, CHERS, TAINE, DESPEIGNES, NOVÉ-JOSSERAND. --
Pancytopénie et aplasies médullaires liées au chloramphé-
nicol (à propos de 6 cas dont 3 mortels). Résumé d'une com-
munication à la Société Médicale des hôpitaux de Lyon (5
déc. 1960), in *La Presse Médicale* (18 février 1961), 69, n° 8,
363.
- REVOL, CROIZAT, CHERS, TAINE, DESPEIGNES, NOVÉ-JOSSERAND. —
Pancytopénies et aplasies médullaires liées au chloramphé-
nicol. *Lyon Méd.* (15 janvier 1961), CCV, n° 3, 101-113.
- TATIBOUET, BELBEOLH, MOLLARET. — Les pancytopénies. *Le Con-
cours Méd.* (21 octobre 1961), 83, n° 42, 5137-5152.
-

TABLE DES MATIERES

Avant-Propos	13
Introduction	15
CHAPITRE PREMIER	17
Etat de la question	17
CHAPITRE II	21
— Observations personnelles	21
— Etude synthétique de ces documents	57
CHAPITRE III	73
Discussion générale	73
— La toxicité et ses mécanismes	73
— Les manifestations hématologiques	73
— Le problème médico-légal	75
La réparation	75
La responsabilité	75
CONCLUSIONS	77
Bibliographie	79

